



<http://portaildoc.univ-lyon1.fr>

Creative commons : Paternité - Pas d'Utilisation Commerciale -  
Pas de Modification 2.0 France (CC BY-NC-ND 2.0)



<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/2.0/fr>



UNIVERSITÉ CLAUDE BERNARD LYON 1

---

Année : 2019

N° 231

**THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE**

# ETUDE DE L'INTERACTION ENTRE L'EFFET PLACEBO ET L'EFFET SPECIFIQUE DES MEDICAMENTS

Thèse

Présentée à l'Université Claude Bernard Lyon 1

Et soutenue publiquement le 17 octobre 2019

En vue d'obtenir le titre de Docteur en Médecine

Par

**Mr BARON Raphaël né le 29/11/1988 à Landerneau (29)**

**Sous la direction du Professeur BOUSSAGEON Remy**



UNIVERSITÉ CLAUDE BERNARD LYON 1

---

Année : 2019

N° 231

**THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE**

**ETUDE DE L'INTERACTION ENTRE L'EFFET PLACEBO ET L'EFFET  
SPECIFIQUE DES MEDICAMENTS**

Thèse

Présentée à l'Université Claude Bernard Lyon 1

Et soutenue publiquement le 17 octobre 2019

En vue d'obtenir le titre de Docteur en Médecine

Par

**Mr BARON Raphaël né le 29/11/1988 à Landerneau (29)**

**Sous la direction du Professeur BOUSSAGEON Remy**

# UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1

|  |                             |
|--|-----------------------------|
| Président  | Pr Frédéric FLEURY          |
| Président du Comité de Coordination<br>des Etudes Médicales  | Pr Pierre COCHAT            |
| Directeur Général des services   | M. Damien VERHAEGHE         |
| <b>Secteur Santé :</b>   |                             |
| Doyen de l'UFR de Médecine Lyon Est  | Pr Gilles RODE              |
| Doyenne de l'UFR de Médecine Lyon-Sud<br>Charles Mérieux   | Pr Carole BURILLON          |
| Doyenne de l'Institut des Sciences Pharmaceutiques (ISPB)  | Pr Christine VINCIGUERRA    |
| Doyenne de l'UFR d'Odontologie   | Pr Dominique SEUX           |
| Directrice du département de Biologie Humaine  | Pr Anne-Marie SCHOTT        |
| <b>Secteur Sciences et Technologie :</b>   |                             |
| Administratrice Provisoire de l'UFR BioSciences  | Pr Kathrin GIESELER         |
| Administrateur Provisoire de l'UFR Faculté des Sciences<br>Et Technologies                             | Pr Bruno ANDRIOLETTI        |
| Directeur de l'UFR Sciences et Techniques des<br>Activités Physiques et Sportives (STAPS)              | M. Yannick VANPOULLE        |
| Directeur de Polytech  | Pr Emmanuel PERRIN          |
| Directeur de l'IUT   | Pr Christophe VITON         |
| Directeur de l'Institut des Sciences Financières<br>Et Assurances (ISFA)                               | M. Nicolas LEBOISNE         |
| Directrice de l'Observatoire de Lyon   | Pr Isabelle DANIEL          |
| Administrateur Provisoire de l'Institut National Supérieur<br>du Professorat et de l'Education (INSPé) | M. Pierre CHAREYRON         |
| Directrice du Département Composante Génie Electrique<br>et Procédés (GEP)                             | Pr Rosaria FERRIGNO         |
| Directeur du Département Composante Informatique   | Pr Behzad SHARIAT TORBAGHAN |
| Directeur du Département Composante Mécanique  | Pr Marc BUFFAT              |



## Faculté de Médecine Lyon Est Liste des enseignants 2019/2020

### Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers Classe exceptionnelle Echelon 2

|                |               |  |
|----------------|---------------|--|
| BLAY           | Jean-Yves     | Cancérologie ; radiothérapie   |
| BORSON-CHAZOT  | Françoise     | Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale            |
| COCHAT         | Pierre        | Pédiatrie  |
| ETIENNE        | Jérôme        | Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière                                     |
| GUERIN         | Claude        | Réanimation ; médecine d'urgence   |
| GUERIN         | Jean-François | Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale |
| MORNEX         | Jean-François | Pneumologie ; addictologie   |
| NIGHOGHOSSIAN  | Norbert       | Neurologie   |
| NINET          | Jean          | Chirurgie thoracique et cardiovasculaire   |
| OVIZE          | Michel        | Physiologie  |
| PONCHON        | Thierry       | Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie                                     |
| REVEL          | Didier        | Radiologie et imagerie médicale  |
| RIVOIRE        | Michel        | Cancérologie ; radiothérapie   |
| THIVOLET-BEJUI | Françoise     | Anatomie et cytologie pathologiques  |
| VANDENESCH     | François      | Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière                                     |

### Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers Classe exceptionnelle Echelon 1

|            |           |   |
|------------|-----------|---|
| BOILLOT    | Olivier   | Chirurgie viscérale et digestive  |
| BRETON     | Pierre    | Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie   |
| CHASSARD   | Dominique | Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence  |
| CLARIS     | Olivier   | Pédiatrie   |
| COLIN      | Cyrille   | Epidémiologie, économie de la santé et prévention   |
| D'AMATO    | Thierry   | Psychiatrie d'adultes ; addictologie  |
| DELAHAYE   | François  | Cardiologie   |
| DENIS      | Philippe  | Ophthalmologie  |
| DOUEK      | Philippe  | Radiologie et imagerie médicale   |
| DUCERF     | Christian | Chirurgie viscérale et digestive  |
| DURIEU     | Isabelle  | Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie |
| FINET      | Gérard    | Cardiologie   |
| GAUCHERAND | Pascal    | Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale  |
| GUEYFFIER  | François  | Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie                            |
| HERZBERG   | Guillaume | Chirurgie orthopédique et traumatologique   |
| HONNORAT   | Jérôme    | Neurologie  |
| LACHAUX    | Alain     | Pédiatrie   |
| LERMUSIAUX | Patrick   | Chirurgie thoracique et cardiovasculaire  |
| LINA       | Bruno     | Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière  |

|         |               |  |
|---------|---------------|--|
| MERTENS | Patrick       | Anatomie                                       |
| MIOSSEC | Pierre        | Immunologie                                    |
| MORELON | Emmanuel      | Néphrologie                                    |
| MOULIN  | Philippe      | Nutrition                                      |
| NEGRIER | Claude        | Hématologie ; transfusion                      |
| NEGRIER | Sylvie        | Cancérologie ; radiothérapie                   |
| OBADIA  | Jean-François | Chirurgie thoracique et cardiovasculaire       |
| RODE    | Gilles        | Médecine physique et de réadaptation           |
| TERRA   | Jean-Louis    | Psychiatrie d'adultes ; addictologie           |
| ZOULIM  | Fabien        | Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie |

**Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers**  
**Première classe**

|                  |                 |  |
|------------------|-----------------|--|
| ADER             | Florence        | Maladies infectieuses ; maladies tropicales  |
| ANDRE-FOUET      | Xavier          | Cardiologie  |
| ARGAUD           | Laurent         | Réanimation ; médecine d'urgence   |
| AUBRUN           | Frédéric        | Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence   |
| BADET            | Lionel          | Urologie   |
| BERTHEZENE       | Yves            | Radiologie et imagerie médicale  |
| BERTRAND         | Yves            | Pédiatrie  |
| BESSEREAU        | Jean-Louis      | Biologie cellulaire  |
| BRAYE            | Fabienne        | Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ;<br>Brûlologie                               |
| CHARBOTEL        | Barbara         | Médecine et santé au travail   |
| CHEVALIER        | Philippe        | Cardiologie  |
| COLOMBEL         | Marc            | Urologie   |
| COTTIN           | Vincent         | Pneumologie ; addictologie   |
| COTTON           | François        | Radiologie et imagerie médicale  |
| DEVOUASSOUX      | Mojgan          | Anatomie et cytologie pathologiques  |
| DI FILLIPO       | Sylvie          | Cardiologie  |
| DUBERNARD        | Gil             | Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale   |
| DUMONTET         | Charles         | Hématologie ; transfusion  |
| DUMORTIER        | Jérôme          | Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie   |
| EDERY            | Charles Patrick | Génétique  |
| FAUVEL           | Jean-Pierre     | Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie  |
| FELLAHI          | Jean-Luc        | Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence   |
| FERRY            | Tristan         | Maladie infectieuses ; maladies tropicales   |
| FOURNERET        | Pierre          | Pédopsychiatrie ; addictologie   |
| GUENOT           | Marc            | Neurochirurgie   |
| GUIBAUD          | Laurent         | Radiologie et imagerie médicale  |
| JACQUIN-COURTOIS | Sophie          | Médecine physique et de réadaptation   |
| JAVOUHEY         | Etienne         | Pédiatrie  |
| JUILLARD         | Laurent         | Néphrologie  |
| JULLIEN          | Denis           | Dermato-vénéréologie   |
| KODJIKIAN        | Laurent         | Ophtalmologie  |
| KROLAK SALMON    | Pierre          | Médecine interne ; gériatrie et biologie du<br>vieillessement ; médecine générale ; addictologie |
| LEJEUNE          | Hervé           | Biologie et médecine du développement et de la<br>reproduction ; gynécologie médicale            |
| MABRUT           | Jean-Yves       | Chirurgie générale   |
| MERLE            | Philippe        | Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie   |
| MICHEL           | Philippe        | Epidémiologie, économie de la santé et prévention  |
| MURE             | Pierre-Yves     | Chirurgie infantile  |
| NICOLINO         | Marc            | Pédiatrie  |
| PICOT            | Stéphane        | Parasitologie et mycologie   |
| PONCET           | Gilles          | Chirurgie viscérale et digestive   |
| RAVEROT          | Gérald          | Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ;<br>gynécologie médicale                       |

|                 |            |   |
|-----------------|------------|---|
| ROSSETTI        | Yves       | Physiologie   |
| ROUVIERE        | Olivier    | Radiologie et imagerie médicale   |
| ROY             | Pascal     | Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication |
| SAOUD           | Mohamed    | Psychiatrie d'adultes et addictologie                                   |
| SCHAEFFER       | Laurent    | Biologie cellulaire   |
| SCHIEBER        | Christian  | Biophysique et médecine nucléaire                                       |
| SCHOTT-PETHELAZ | Anne-Marie | Epidémiologie, économie de la santé et prévention                       |
| TILIKETE        | Caroline   | Physiologie   |
| TRUY            | Eric       | Oto-rhino-laryngologie  |
| TURJMAN         | Francis    | Radiologie et imagerie médicale   |
| VANHEMS         | Philippe   | Epidémiologie, économie de la santé et prévention                       |
| VUKUSIC         | Sandra     | Neurologie  |

**Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers**  
**Seconde Classe**

|                    |                 |   |
|--------------------|-----------------|---|
| BACCHETTA          | Justine         | Pédiatrie   |
| BOUSSEL            | Loïc            | Radiologie et imagerie médicale   |
| BUZLUCA DARGAUD    | Yesim           | Hématologie ; transfusion   |
| CALENDER           | Alain           | Génétique   |
| CHAPURLAT          | Roland          | Rhumatologie  |
| CHENE              | Gautier         | Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale                          |
| COLLARDEAU FRACHON | Sophie          | Anatomie et cytologie pathologiques                                     |
| CONFAVREUX         | Cyrille         | Rhumatologie  |
| CROUZET            | Sébastien       | Urologie  |
| CUCHERAT           | Michel          | Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie      |
| DAVID              | Jean-Stéphane   | Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence                        |
| DI ROCCO           | Federico        | Neurochirurgie  |
| DUBOURG            | Laurence        | Physiologie   |
| DUCLOS             | Antoine         | Epidémiologie, économie de la santé et prévention                       |
| DUCRAY             | François        | Neurologie  |
| FANTON             | Laurent         | Médecine légale   |
| GILLET             | Yves            | Pédiatrie   |
| GLEIZAL            | Arnaud          | Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie                               |
| GUEBRE-EGZIABHER   | Fitsum          | Néphrologie   |
| HENAINE            | Roland          | Chirurgie thoracique et cardiovasculaire                                |
| HOT                | Arnaud          | Médecine interne  |
| HUISSOUD           | Cyril           | Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale                          |
| JANIER             | Marc            | Biophysique et médecine nucléaire                                       |
| JARRAUD            | Sophie          | Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière                          |
| LESURTEL           | Mickaël         | Chirurgie générale  |
| LEVRERO            | Massimo         | Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie                          |
| LUKASZEWICZ        | Anne-Claire     | Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence                        |
| MAUCORT BOULCH     | Delphine        | Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication |
| MEWTON             | Nathan          | Cardiologie   |
| MEYRONET           | David           | Anatomie et cytologie pathologiques                                     |
| MILLION            | Antoine         | Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire                              |
| MONNEUSE           | Olivier         | Chirurgie générale  |
| NATAF              | Serge           | Cytologie et histologie   |
| PERETTI            | Noël            | Nutrition   |
| POULET             | Emmanuel        | Psychiatrie d'adultes ; addictologie                                    |
| RAY-COQUARD        | Isabelle        | Cancérologie ; radiothérapie  |
| RHEIMS             | Sylvain         | Neurologie  |
| RICHARD            | Jean-Christophe | Réanimation ; médecine d'urgence  |
| RIMMELE            | Thomas          | Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence                        |
| ROBERT             | Maud            | Chirurgie digestive   |

|         |                 |  |
|---------|-----------------|--|
| ROMAN   | Sabine          | Physiologie                                    |
| SOUQUET | Jean-Christophe | Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie |
| THAUNAT | Olivier         | Néphrologie                                    |
| THIBAUT | Hélène          | Physiologie                                    |
| VENET   | Fabienne        | Immunologie                                    |
| WATTEL  | Eric            | Hématologie ; transfusion                      |

**Professeur des Universités  
Classe exceptionnelle**

|       |         |  |
|-------|---------|--|
| PERRU | Olivier | Epistémologie, histoire des sciences et techniques |
|-------|---------|--|

**Professeur des Universités - Médecine Générale**

|             |         |
|-------------|---------|
| FLORI       | Marie   |
| LETRILLIART | Laurent |
| ZERBIB      | Yves    |

**Professeurs associés de Médecine Générale**

|       |         |
|-------|---------|
| FARGE | Thierry |
| LAINÉ | Xavier  |

**Professeurs associés autres disciplines**

|         |        |   |
|---------|--------|---|
| BERARD  | Annick | Pharmacie fondamentale ; pharmacie clinique |
| LAMBLIN | Géry   | Médecine Palliative                         |

**Professeurs émérites**

|            |               |  |
|------------|---------------|--|
| BAULIEUX   | Jacques       | Cardiologie                                      |
| BEZIAT     | Jean-Luc      | Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie        |
| CHAYVIALLE | Jean-Alain    | Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie   |
| CORDIER    | Jean-François | Pneumologie ; addictologie                       |
| DALIGAND   | Liliane       | Médecine légale et droit de la santé             |
| DROZ       | Jean-Pierre   | Cancérologie ; radiothérapie                     |
| FLORET     | Daniel        | Pédiatrie  |
| GHARIB     | Claude        | Physiologie                                      |
| LEHOT      | Jean-Jacques  | Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence |
| MARTIN     | Xavier        | Urologie   |
| MAUGUIERE  | François      | Neurologie                                       |
| MELLIER    | Georges       | Gynécologie                                      |
| MICHALLET  | Mauricette    | Hématologie ; transfusion                        |
| MOREAU     | Alain         | Médecine générale                                |
| NEIDHARDT  | Jean-Pierre   | Anatomie   |
| PUGEAUT    | Michel        | Endocrinologie                                   |
| RUDIGOZ    | René-Charles  | Gynécologie                                      |
| SINDOU     | Marc          | Neurochirurgie                                   |
| TOURAINÉ   | Jean-Louis    | Néphrologie                                      |
| TREPO      | Christian     | Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie   |
| TROUILLAS  | Jacqueline    | Cytologie et histologie                          |



## LE SERMENT D'HIPPOCRATE

Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans discrimination.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance.

Je donnerai mes soins à l'indigent et je n'exigerai pas un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement la vie ni ne provoquerai délibérément la mort.

Je préserverai l'indépendance nécessaire et je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je perfectionnerai mes connaissances pour assurer au mieux ma mission.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé si j'y manque.

## REMERCIEMENTS

**A monsieur le Professeur François Gueyffier,**

Vous me faites l'honneur de présider ce jury et de juger mon travail. Je vous prie de bien vouloir accepter ma respectueuse reconnaissance.

**A monsieur le Professeur Alain Moreau,**

**A monsieur le Docteur Pascal Maire,**

Vous me faites l'honneur d'apporter votre expertise à la critique de mon travail en acceptant de participer à mon jury de thèse. Je vous prie de bien vouloir accepter ma respectueuse considération.

**A monsieur le Professeur Remy Bousageon,**

Pour m'avoir donné la possibilité de travailler sur ce sujet et d'en avoir assuré la direction. Merci pour votre accompagnement tout au long de cette thèse. Veuillez trouver ici l'expression de ma sincère reconnaissance.

---

**A tous les médecins et professionnels de santé rencontrés depuis le début de mon parcours,**

Merci pour ce que vous m'avez transmis tout au long de ces années et notamment le Dr Denis Boyer, pour sa vision de la médecine générale et de la relation médecin-patient.

### **A la famille,**

Papa évidemment, pour m'avoir donné l'envie de faire ce métier (même si j'ai mis du temps à m'en apercevoir!) Mais aussi maman pour ton amour inconditionnel et ton soutien sans faille. A vous deux pour m'avoir guidé sans jamais rien imposer durant toutes ces années.

A Florian (alias bijoux) pour être la gentillesse incarnée et pour être le parrain de Léonard. Merci de lui avoir fait découvrir la passion de la tronçonneuse.

A Manu, parti un peu loin...mais qui permet aussi de nous faire voyager !

### **A la belle famille,**

Pour votre accueil toujours très sympathique. A tonton Jef, tata Lili et tata Soso, toujours un plaisir de vous voir !

### **Au Quator,**

Belle invention Richard ce terme ! Difficile de se voir tous ensemble éparpillé aux quatre coins de la France (« surtout qu'il faut arrêter avec ces histoires de dire le nord ! En fonction de là ou on est tourné ça change tout !») Heureusement qu'on peut compter sur notre G.O national pour se rassembler !

### **Aux Rennais,**

Devenu entre-temps Lyonnais, mais qui aiment toujours la galette saucisse et le kouign-amann (au point de tout plaquer pour aller en vendre sur les marchés Alex? dis-lui de pas faire ça Mathilde !) Rémi, Charline et maintenant mini Victor qui devient déjà grand...On en a fait du chemin déjà ensemble depuis Make U move, les méchouis et les babyfoot...!A Louis Mathias grand archer du roi et dorénavant grand argentier de l'hôpital public. Merci aussi de nous avoir fait rencontrer Anne !

A ceux avec qui on se voit moins : Fitch , May...( mais avec qui on aimerait bien encore rigoler! )

A ceux que l'on voit toujours : Vic, Ninon, Emeric, Margaux et Tin-jus et puis Titi et Emilie lors de cette collocation à Châteauneuf ! (J'ai même envie de remercier Mr Vacher !). Grâce à vous j'ai pu découvrir le vélo, perdre ma clavicule et m'initier à la culture sur butte (ne cherchez pas de contrepèterie).

### **Au Lyonnais d'adoption ou de souche,**

Rencontrés durant l'internat, difficile de citer tout le monde mais merci à gui-gui pour son entretien assidu de la piscine de Valence, aux membres de l'équipe de pédiatrie qui n'ont pas encore été cités : Antoine et Laura pour avoir rendu ce stage un peu foufou malgré croncron! Mais aussi Olivier et Cécile et puis maintenant Jeanne!

Au Chal éternel évidemment, Dimitri pour sa science du billard et de l'ornithologie, Mad, Zénaïde et Zaccharie. Soso, Toto et Cam' pour leurs inspirations sociétales ! Tim, Juju et Matti, Alex et Bérengère...Beaucoup de souvenirs !

**A Léonard,**

« Pakeu » tu veux grandir vite mais pour le moment, te voir découvrir la vie avec autant d'envie et de plaisir est tout simplement le bonheur.

**A Suzanne,**

Parce que voir ton sourire illuminer ton visage me remplit de joie.

**Et à toi Charlotte,**

Parce que finalement je retrouve en toi tout ce que j'aime dans Suzanne et Léonard : la passion de vivre, la joie et l'envie ! Merci de croire en nous en toutes circonstances. Je t'aime.

# TABLE DES MATIERES

|  |    |
|--|----|
| REMERCIEMENTS  | 9  |
| LISTE DES ABREVIATIONS   | 15 |
| INTRODUCTION   | 16 |
| MATERIEL ET METHODE  | 17 |
| Critères de sélection des études   | 17 |
| Le “Balanced placebo design”   | 17 |
| Méthode de recherche   | 18 |
| Analyse statistique  | 19 |
| Analyse des résultats  | 20 |
| Modèle interactif  | 21 |
| Flow Chart   | 22 |
| Résultats  | 23 |
| DISCUSSION   | 30 |
| Rappel des résultats   | 30 |
| L’effet du traitement peut-il être augmenté par l’intensité de l’effet placebo ?   | 31 |
| Limites  | 32 |
| Conséquences et implications   | 33 |
| CONCLUSION   | 34 |
| ANNEXE 1 : Bibliographie des auteurs   | 37 |
| ANNEXE 2 : Analyse détaillée des études  | 38 |
| 1. Hammani et al (2016): Drug*placebo interaction effect may bias clinical trials interpretation: hybrid balanced placebo and randomized placebo controlled design | 38 |
| 2. Berna et al. (2017): Side effects can enhance treatment response through expectancy effects: an experimental analgesic randomized controlled trial              | 39 |
| 3. Schenk et al. (2013): Expectation requires treatment to boost pain relief: An fMRI study  | 40 |
| 4. Lund et al. (2014): Randomised Controlled Trials May Underestimate Drug Effects: Balanced Placebo Trial Design  | 42 |
| 5. Faasse et al. (2016): Impact of Brand or Generic Labeling on Medication Effectiveness and Side Effects  | 43 |
| 6. Hammani et Al. (2010): Interaction between drug and placebo effects: a cross-over balanced placebo design trial   | 45 |
| 7. Wise et al. (2009): Randomized Trial of the Effect of Drug Presentation on Asthma Outcomes The American Lung Association Asthma Clinical Research Centers       | 47 |

|   |    |
|---|----|
| 8. Rose et al. (2001): Melatonin and Sleep Qualities in Healthy Adults: Pharmacological and Expectancy Effects  | 48 |
| 9. Bergmann et al. (1994): A randomised clinical trial of the effect of informed consent on the analgesic activity of placebo and naproxen in cancer pain.  | 49 |
| 10. Van Der Molen et al. (1988): Expectancy Effects on Respiration During Lactate Infusion  | 50 |
| 11. Kirsch et al. (1993): Do double-blind studies with informed consent yield externally valid results? An empirical test   | 51 |
| 12. Penick et al. (1965): Drug – set interaction : psychological and physiological effects of epinephrine under differential expectations   | 52 |
| 13. Uhlenhuth et al. (1959): The symptomatic relief of anxiety with meprobamate, phenobarbital and placebo  | 53 |
| 14. Uhlenhuth et al. (1966) : Drug, Doctor's Verbal Attitude and Clinic Setting in the Symptomatic Response to Pharmacotherapy  | 54 |
| 15. Levine et al. (1984): Influence of the method of drug administration on analgesic response  | 55 |
| 16. Mitchell et al. (1996): Interaction of expectancy and the pharmacological effects of d-amphetamine: subjective effects and self-administration  | 56 |
| 17. Kam-Hansen et al. (2014): Labeling of Medication and Placebo Alters the Outcome of Episodic Migraine Attacks  | 57 |
| 18. Butcher and al. (2012): Sex differences in analgesic response to ibuprofen are influenced by expectancy: A randomized, crossover, balanced placebo-designed study                                       | 59 |
| 19. Flaten et Al. (2004): Stimulant and relaxant drugs combined with stimulant and relaxant information: a study of active placebo  | 60 |
| 20. Kemeny et al. (2007): Placebo response in asthma: A robust and objective phenomenon   | 61 |
| 21. Aslaksen et al. (2015): Opposite effects of the same drug: reversal of topical analgesia by nocebo information  | 61 |
| 22. Atlas et al. (2012) : Dissociable Influences of Opiates and Expectations on Pain  | 63 |
| 23. Brandwhaite et al. (1981): Analgesic effects of branding in treatment of headaches  | 63 |
| 24. De Craen et al. (2001): Impact of Experimentally-Induced Expectancy on the Analgesic Efficacy of Tramadol in Chronic Pain Patients: A 2*2 Factorial, Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Trial | 64 |
| 25. Flaten et Al. (1999): Drug-Related Information Generates Placebo and Nocebo Responses That Modify the Drug Response   | 65 |
| 26. Bjorkedal et al. (2011): Interaction between expectancies and drug effects: an experimental investigation of placebo analgesia with caffeine as an active placebo                                       | 66 |
| 27. Ross et al (1962): Drugs and placebos: a model design   | 66 |
| 28. Lyderly et al. (1964): Drugs and placebos: effects of instructions upon performance and mood under amphetamine sulphate and chloral hydrate with younger subjects                                       | 67 |
| 29. Walach et al. (2009): Does the presence of a pharmacological substance alter the placebo effect?—results of two experimental studies using the placebo-caffeine paradigm                                | 68 |

|   |    |
|---|----|
| 30. Mathews et al. (1983): Psychological and hormonal factors in the treatment of female sexual dysfunction                     | 70 |
| 31. Rutherford et al. (2014): Clinic Visits in Late Life Depression Trials: Effects on Signal Detection and Therapeutic Outcome | 70 |
| ANNEXE 3 : Echelle de risque de biais   | 72 |
| ANNEXE 4 : Méta-analyse statistique de l'interaction  | 76 |
| BIBLIOGRAPHIE   | 80 |

# LISTE DES ABREVIATIONS

ECR: Essai contrôlé randomisé ( Randomized controlled trial RCT)

BPD: Balanced placebo design

BPDOH: Balanced placebo design Open Hidden

SMD: Standard mean deviation

TAS: Tension artérielle systolique

TAD: Tension artérielle diastolique

FC: Fréquence cardiaque

AMP: D-amphétamine

AUC: area under the curve

PP: peak pain

IM: Intra musculaire

FFA : Free fatty acids

DEP: débit expiratoire de pointe

DSSEQ: Daily subjective sleep experience questionnaire



# INTRODUCTION

L'efficacité d'une thérapeutique est habituellement considérée comme la somme de l'effet spécifique de la thérapeutique et des effets dit « non spécifiques », ou « effet placebo » (1) (2) (3), ce qu'on appelle le modèle « additif » (4). Cependant il est possible que l'effet spécifique et l'effet placebo interagissent (5) (6) c'est-à-dire que l'effet placebo puisse modifier l'effet spécifique, soit en l'augmentant ou le diminuant (interaction quantitative), soit en l'inversant (interaction qualitative) (7) (8); c'est ce qu'on appelle le modèle « interactif » (9) (10) (11) (12). Les premières études à évoquer cette possibilité datent de 1959 (13).

En 1994, *Kleijnen et al.* (14) retrouvent l'existence d'une telle interaction dans une dizaine d'étude. Mais les différents essais cliniques inclus sont relativement anciens et de faible qualité méthodologique.

L'étude de *Bergmann et al.* (7) est sans doute la plus intéressante à mentionner : elle démontre que l'activité antalgique spécifique d'un AINS (Naproxène) est finalement plus faible chez des patients informés du traitement qu'ils vont recevoir comparativement à des patients non informés.

*Kleijnen et al.* concluent que les effets spécifiques et non spécifiques peuvent parfois être synergiques mais parfois antagonistes, rendant trop simpliste le modèle présumé additif des essais contrôlés randomisés (ECR). Ils réalisent par la suite une étude pour tester cette hypothèse de manière fiable (15) mais cet essai clinique n'est pas concluant ; l'interaction n'est pas démontrée.

L'objectif de notre travail est une mise à jour de la revue de *Kleijnen et al.* en réalisant une revue systématique de la littérature des études portant sur l'interaction entre effet spécifique et effet placebo.

L'objectif secondaire de notre travail sera de faire une méta-analyse statistique de cette interaction.

# MATERIEL ET METHODE

## Critères de sélection des études

Le protocole de notre étude a été enregistré dans PROSPERO avant son déroulement (ID 119053).

L'objectif était d'inclure tous les essais randomisés comparant un médicament contre placebo dans deux situations différentes seulement par l'intensité de l'effet placebo.

Nous avons décidé d'exclure les essais concernant l'alcool, le tabac, l'acupuncture et l'homéopathie que nous n'avons pas considérés comme des médicaments, de la même manière que *Kleijnen et al.*

Les études incluses étaient donc réalisées selon un schéma en « *Balanced placebo design* » (BPD) qui correspond à un plan factoriel en 2\*2 (16).

## Le “Balanced placebo design”

Ce design d'étude permet de séparer théoriquement l'effet du traitement de l'effet placebo. Il comporte habituellement quatre groupes : deux groupes recevant un traitement actif et deux autres recevant un placebo. L'information donnée sur le traitement administré diffère entre les groupes, incluant pour certains une fausse information : certains patients vont être informés qu'ils vont recevoir un traitement actif alors qu'un placebo va être administré et inversement.

|             |         | Traitement                               |  |
|-------------|---------|--|--|
|             |         | Actif                                    | Placebo                                    |
| Information | Actif   | A<br>Informé actif<br>Administré actif   | B<br>Informé actif<br>Administré placebo   |
|             | Placebo | C<br>Informé placebo<br>Administré actif | D<br>Informé placebo<br>Administré placebo |

**Fig 1. Schéma du «Balanced placebo design». Les patients des groupes A et B reçoivent l'information qu'un traitement actif et efficace va leur être administré alors que ceux des groupes C et D sont informés qu'ils vont recevoir un placebo.**

Ce design permet donc de comparer un traitement à un placebo dans deux situations différentes seulement entre elle par l'intensité de l'effet placebo généré via l'information donnée :

Soit une situation où l'on renforce l'intensité de l'effet placebo dans le groupe traitement et dans le groupe placebo (groupe A et B dans notre exemple) que l'on peut qualifier de situation à effet placebo maximisé (ou situation maximisée). Les patients sont par exemple avertis qu'ils vont recevoir un nouveau traitement efficace pour leur pathologie.

Soit une situation où l'on essaye de minimiser l'effet placebo (groupe C et D), créant une situation à effet placebo minimisé (ou situation minimisée). Les patients sont dans ce cas avertis qu'ils vont recevoir un placebo.

Selon le postulat du modèle additif, la différence entre le groupe traitement A et le groupe placebo B devrait être identique à la différence entre le groupe traitement C et le groupe placebo D.

Si cette différence n'est pas la même, cela signifie que la variation de l'intensité de l'effet placebo a modifiée l'effet du traitement et l'effet du placebo de manière différente (modèle interactif).

La variation de l'intensité de l'effet placebo peut être créé autrement que par l'information donnée sur le traitement . En fonction du mode d'administration par exemple : une injection en ouvert renforcera l'effet placebo chez le patient à l'inverse d'une administration cachée. (17) Ce schéma est appelé par les anglo-saxons *Balanced placebo open hidden design*. (BPDOH)

Une autre variation du BPD existe avec un schéma en « *cross over* » dans lequel les patients réalisent successivement plusieurs conditions du BPD (condition A puis condition B par exemple).

## Méthode de recherche

Une recherche systématique d'ECR a été réalisée dans les bases de données *Medline* et *Psycinfo* jusqu'au 10/01/2018. La base *Psycinfo* a été retenue en complément de *Medline* devant la présence d'études retrouvées par ce moyen par *Kleijnen et al.* et devant l'utilisation fréquente du BPD en psychiatrie.

Une recherche préliminaire a permis de déterminer les mots clefs suivants comme étant les plus prometteurs.

- *Balanced placebo design*
- *Drug/placebo interaction*
- *Placebo effect*

- *Active placebo response*

- *Expectancies et expectancy* (dans le sens : « attente des patients à l'effet d'un traitement »)

Le moteur de recherche *Pubmed* a permis d'établir l'équation de recherche suivante pour consulter la base *Medline* et obtenir 249 références :

- (("Placebo Effect"[MeSH]) OR placebos[MeSH Terms]) OR "active placebo response") AND (((("expectancies") OR "expectancy") OR "expectation")) NOT "alcohol") NOT "smoking") NOT "acupuncture") AND Clinical Trial[ptyp]) OR (drug/placebo interaction AND Clinical Trial[ptyp]) OR ("balanced placebo design" AND Clinical Trial[ptyp]).

43 articles ont été retenus après lecture du titre et du résumé.

Pour la base *Psycinfo*, 64 références ont été sélectionnées avec les mots clefs suivants :

- 30 articles pour *Balanced placebo design*
- 5 articles pour *Active placebo response and placebo effect*
- 29 articles pour *placebo effect and expectancies*

Les 6 articles retenus après lecture du titre et du résumé se sont avérés être des doublons de la recherche effectuée sur la base *Medline*.

Nous avons ensuite analysé de façon systématique la bibliographie de chaque étude éligible à la recherche d'autres essais. Nous avons également analysé de façon systématique les publications des auteurs principaux des essais inclus à la recherche d'autres études éligibles. (Annexe 1).

1744 références ont ainsi été étudiées par le biais de cette analyse bibliographique, permettant de retenir 41 études sur la base du titre et du résumé.

Ces recherches ont été effectués par deux chercheurs de façon indépendante avant une mise en commun des résultats. Il était prévu de solliciter l'avis d'un 3ème chercheur en cas de doute ou de désaccord mais cela n'a pas été nécessaire.

## Analyse statistique

Nous avons prévu qu'un nombre important d'études serait estimé à risque de biais élevé. La méta analyse statistique de cette interaction était envisagée seulement pour les études évaluées à risque de biais faible ou intermédiaire. Il était également prévu de calculer les *effect size* du traitement et du placebo sous

chaque condition d'intensité placebo (ou SMD : *standard mean deviation* selon la méthode détaillée dans la *Cochrane Handbook* version 5.1). Ceci permettant d'établir un rapport entre *l'effect size* du traitement et du placebo pour chaque étude afin de réaliser une méta-analyse statistique.

Une analyse du risque de biais a été prévu pour chaque étude. Nous avons utilisé l'échelle du risque de biais de la Cochrane (*Revised cochrane risk-of-bias tool for randomized trials RoB 2.0*). Les items évalués dans cette échelle étaient : la qualité de la randomisation, les effets de l'intervention sur la rupture du double aveugle, les données manquantes, la mesure du critère de jugement et la retranscription de ces résultats. (Exemple en annexe 3).

## Analyse des résultats

Chaque étude a été analysée selon le plan suivant :

- Rappel du schéma de l'étude
- Traitement et placebo utilisés
- Modalité de variation de l'intensité de l'effet placebo
- Analyse du risque de biais
- Nombre de participants de l'étude et critères d'évaluations utilisés
- Résultat concernant l'interaction entre l'effet spécifique et l'effet placebo
- Conclusion

## Modèle interactif

Si l'hypothèse d'un modèle additif est rejetée, il convient de proposer un autre modèle tenant compte de cette interaction.

On peut donc envisager un modèle sous additif, dans lequel l'effet d'interaction est négatif : l'effet total du traitement est moindre que la somme de l'effet placebo et de l'effet spécifique du traitement.

Ou à l'inverse un modèle super additif dans lequel l'interaction est positive : l'effet total du traitement est supérieur à la somme de l'effet placebo et de l'effet spécifique (18).

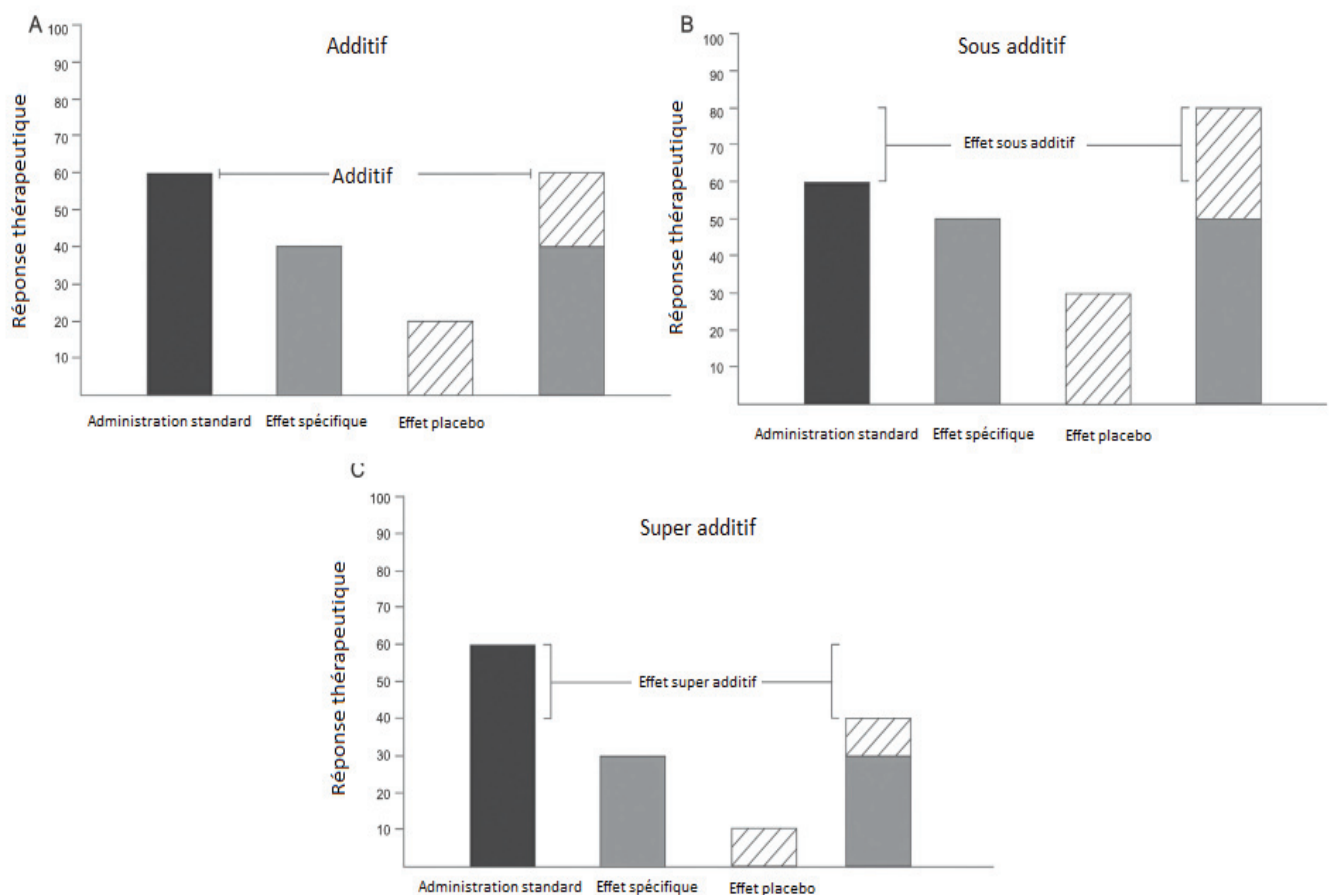
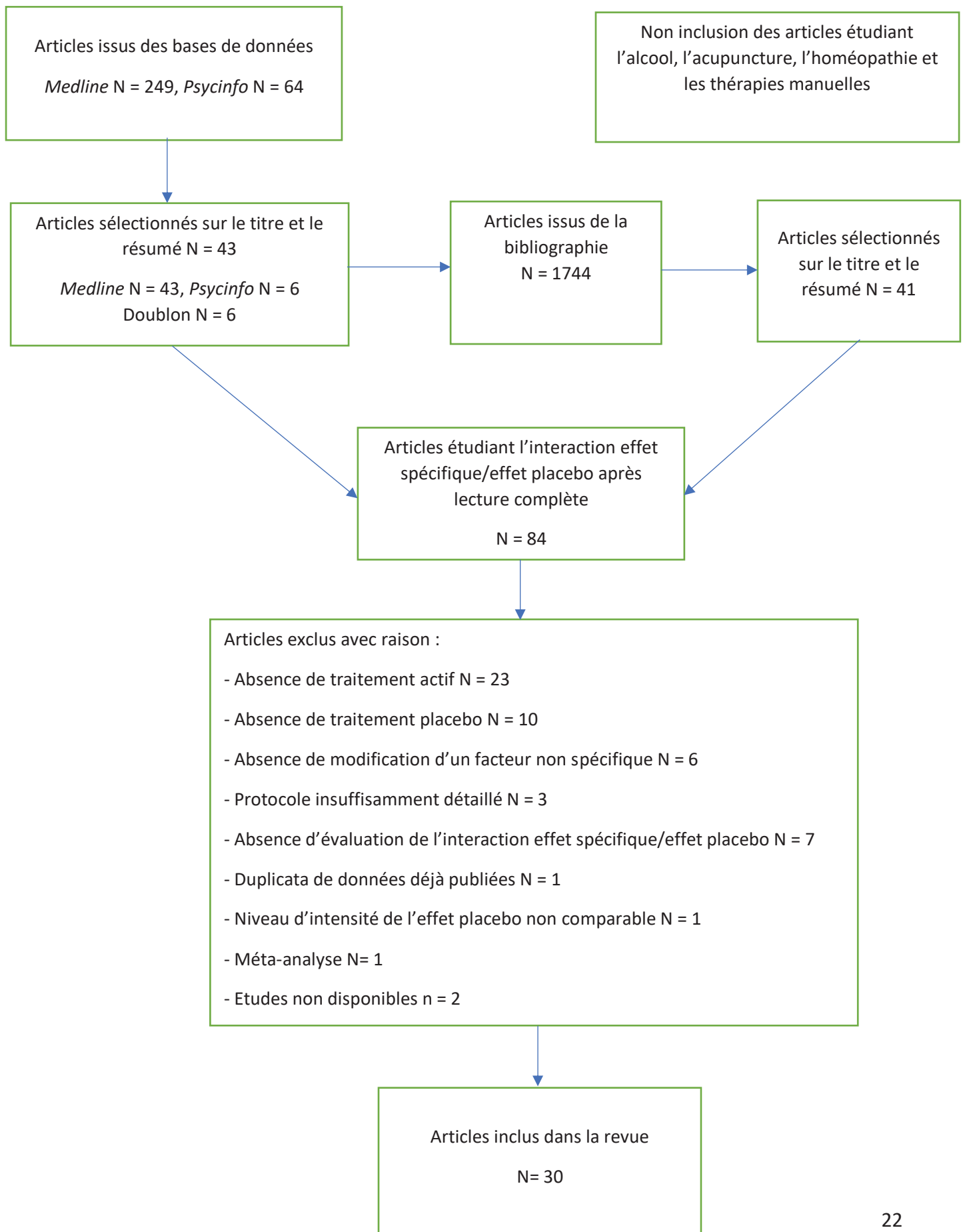


Fig. 2 Schéma du modèle additif (A) sous additif (B) et super additif (C). Dans le modèle additif, l'effet thérapeutique total d'un traitement (1<sup>ère</sup> colonne) est égal à la somme de son activité spécifique et de l'effet placebo. Dans le modèle sous additif, l'effet thérapeutique total est inférieur à la somme de son activité spécifique et de l'effet placebo. Dans le modèle super additif, l'effet thérapeutique total est supérieur à la somme de son activité spécifique et de l'effet placebo. (D'après Coleshill et al. (2018))

## Flow Chart



## Résultats

Trente études ont été analysées dans cette revue. Le tableau 1 synthétise leur description. L'analyse détaillée est disponible en Annexe 2.

Le tableau 2 rapporte les résultats de chaque étude concernant la présence d'une interaction selon un mode binaire (oui/non). Elles sont présentées selon leur risque de biais.

Seize études retrouvent une interaction avec sept selon un modèle super additif et six pour un modèle sous additif. Quatre études donnent des arguments pour un modèle additif. Les dix autres études ne retrouvent pas d'interaction : soit par manque d'effet du traitement ou par manque d'effet placebo soit par absence de questionnement du modèle additif.

Le risque de biais a été évalué comme faible pour sept études, intermédiaire pour quatre et élevé pour dix-neuf.

La méta-analyse statistique de l'interaction n'a pas pu être effectuée par manque de données disponibles. Les explications en sont données dans la Discussion. Les résultats partiels de cette méta analyse sont disponibles en Annexe 4.



| <b>Etudes</b>                           | <b>Design</b>        | <b>Hypothèse testée</b>  | <b>Population</b>                        | <b>Modification de l'intensité de l'effet placebo</b>  | <b>Traitements et critères de jugements</b>   |
|---|----------------------|--|--|--|---|
| <b>Kam-Hansen et al. (2014)</b><br>(19) | BPD                  | Modèle additif et<br>Modèle interactif   | 66 patients<br>migraineux<br>chroniques  | Information orale sur<br>le traitement<br>administré   | Groupe traitement (Razatriptan) et placebo en situation<br>minimisée, neutre ou maximisée<br>Les critères de jugements étaient Le soulagement 2h après<br>le début des symptômes de migraines et le nombre de<br>sujet sans douleurs à 2,5h                 |
| <b>Walach et al. (2009)</b><br>(20)     | BPD                  | Effet placebo<br>dépendant d'une<br>corrélation non locale<br>avec la réponse au<br>traitement               | 75 volontaires<br>sains                  | Information orale sur<br>le traitement<br>administré   | Groupe traitement (Caféine) et placebo en situation<br>maximisée ou neutre<br>Les critères de jugements étaient des paramètres objectifs<br>(TAS, TAD, FC, temps de réaction) et des paramètres<br>subjectifs (le calme, l'humeur et l'état d'alerte)       |
| <b>Hammami et al. (2016)</b><br>(21)    | BPD en<br>cross over | Modèle interactif  | 480<br>volontaires<br>sains              | Information orale sur<br>le traitement<br>administré   | Groupe traitement (hydroxyzine) et placebo en situation<br>minimisée, neutre ou maximisée<br>Les critères de jugements étaient la somnolence et la<br>sécheresse buccale, auto-évalués par les participants<br>durant les 7h suivant la prise du traitement |
| <b>De Craen et al. (2001)</b><br>(15)   | BPD                  | Modèle interactif  | 112 patients<br>douloureux<br>chroniques | Information écrite sur<br>le traitement<br>administré  | Groupe traitement (Tramadol) et placebo en situation<br>maximisée ou neutre<br>Le critère de jugement principal était la réduction de la<br>douleur sur une EVA par auto-évaluation   |
| <b>Hammami et al. (2010)</b><br>(22)    | BPD en<br>cross over | Modèle interactif et<br>modification<br>pharmacocinétique de<br>l'effet placebo.                             | 180<br>volontaires<br>sains              | Information orale sur<br>le traitement<br>administré   | Groupe traitement (caféine) et placebo en situation<br>maximisée ou minimisée.<br>Les critères de jugements étaient des paramètres subjectifs<br>auto-évalués (l'énergie, la fatigue, les nausées) et des<br>paramètres objectifs (TAS).                    |
| <b>Bjorkedal et al. (2011)</b><br>(23)  | BPD                  | Modèle interactif :<br>variation de l'activité<br>d'un traitement en<br>fonction des effets<br>indésirables. | 20 volontaires<br>sains                  | Information orale<br>qu'un puissant<br>antidouleur était<br>administré (en fait, de<br>la caféine) | Groupe traitements (caféine) et placebo en situation<br>maximisée ou minimisée.<br>Les critères de jugements étaient l'éveil, le stress, la<br>douleur, les attentes et les potentiels évoqués au laser.  |
| <b>Mitchell et al. (1996)</b><br>(24)   | BPD                  | Modèle interactif  | 40 volontaires<br>sains                  | Information orale sur<br>le traitement<br>administré   | Groupe traitement (d-amphétamine) et placebo en<br>situation maximisée ou minimisée.<br>Les critères de jugements étaient différentes échelles de<br>ressenti des drogues (ARCI, DEQ, POMS)   |

| <b>Etudes</b>                        | <b>Design</b> | <b>Hypothèse testée</b>   | <b>Population</b>     | <b>Modification de l'intensité de l'effet placebo</b>   | <b>Traitements et critères de jugements</b>   |
|--------------------------------------|---------------|---|-----------------------|---|---|
| <b>Alasken et al. (2015)</b><br>(8)  | BPD           | Modèle interactif : inversion de l'effet des traitements par l'information                      | 142 volontaires sains | Information orale qu'une crème anti-douleur ou hyperalgique allait être administrée.                        | Groupe traitement (crème Emla) et placebo en situation minimisée ou maximisée.<br>Les critères de jugements étaient évalués après stimulus douloureux par la chaleur et comportaient la douleur, le stress et la TA.  |
| <b>Lund et al. (2014)</b><br>(25)    | BPD           | Modèle interactif, qui serait plus important quand l'intensité de l'effet placebo est élevée.   | 46 volontaires sains  | Information orale sur le traitement administré  | Groupe traitement (lidocaïne) et placebo en situation minimisée ou maximisée.<br>Les critères de jugements étaient mesurés après stimulus douloureux par injection IM et comportaient la durée de la douleur auto-évaluée et son intensité maximale.  |
| <b>Butcher et al. (2012)</b><br>(26) | BPD           | Variation de l'effet placebo en fonction du sexe.   | 20 volontaires sains  | Information orale sur le traitement administré  | Groupe traitements (Ibuprofène) et placebo en situation minimisée ou maximisée.<br>Le critère de jugement principal, mesuré après stimulus douloureux électrique, était l'auto évaluation de la douleur.  |
| <b>Berna et al. (2017)</b><br>(27)   | BPD           | Modèle interactif : variation de l'activité d'un traitement en fonction des effets indésirables | 100 volontaires sains | Information orale qu'un antidouleur donnant la bouche sèche allait être administré (en fait, de l'atropine) | Groupe traitement (Diclofenac) et placebo en situation minimisée ou maximisée<br>Le critère d'évaluation principale était l'analgésie évaluée par EVA après un stimulus douloureux thermique.   |
| <b>Flaten et al. (1999)</b><br>(28)  | BPD           | Modèle interactif   | 66 volontaires sains  | Information orale sur le traitement administré  | Groupe traitement (Carisoprodol) et placebo en situation minimisée, neutre ou maximisée.<br>Les critères de jugements étaient : le réflexe de clignement des yeux, la conductance de la peau, l'auto évaluation du niveau de stress et d'endormissement   |
| <b>Flaten et al. (2004)</b><br>(29)  | BPD           | Modèle interactif   | 94 volontaires sains  | Information orale sur le traitement administré  | Groupe traitement (Carisoprodol), caféine et placebo en situation minimisée, neutre ou maximisée.<br>Les critères de jugements étaient : le réflexe de clignement des yeux, l'auto-évaluation du niveau d'alerte et de calme, la conductance de la peau, le rythme cardiaque, la tension artérielle |

| Etudes                                   | Design | Hypothèse testée  | Population                                      | Modification de l'intensité de l'effet placebo                                 | Traitements et critères de jugements   |
|--|--------|-------------------|---|--|--|
| <b>Brandwhaite et al. (1981)</b><br>(30) | BPD    | Modèle interactif | 835 femmes présentant des céphalées chroniques  | Information orale donnée sur la "marque" du traitement administré              | Groupe traitement (Aspirine) et placebo en situation minimisée ou maximisée<br>Le critère de jugement principal était l'auto évaluation douloureuse 30min et 1h après des céphalées  |
| <b>Atlas et al. (2012)</b><br>(31)       | BPDOH  | Modèle interactif | 14 volontaires sains                            | Information orale donnée sur le traitement administré                          | Groupe traitement (Remifentanyl) et placebo en situation minimisée ou maximisée<br>Le critère de jugement principal était la douleur auto-évaluée après stimulus douloureux thermique  |
| <b>Kirsch et al. (1993)</b><br>(32)      | BPD    | Modèle interactif | 100 volontaires sains                           | Information orale donnée sur le traitement administré                          | Groupe traitement (Caféine) et placebo en situation minimisée ou maximisée<br>Les critères de jugements étaient : Le niveau d'alerte et de stress, la tension systolique et diastolique ainsi que la fréquence cardiaque à 15, 30 puis 45 min après ingestion                          |
| <b>Penick et al. (1965)</b><br>(33)      | BPD    | Modèle interactif | 14 volontaires sains                            | Information orale donnée sur le traitement administré                          | Groupe traitement (Epinephrine) et placebo en situation minimisée ou maximisée<br>Les critères de jugements étaient : le niveau de stress ressenti, la concentration en glucose et en FFA ( <i>free fatty acids</i> ) ainsi que la fréquence cardiaque                                 |
| <b>Schenk et al. (2013)</b><br>(34)      | BPDOH  | Modèle interactif | 34 volontaires sains                            | Information orale donnée sur le traitement administré                          | Groupe traitement (Lidocaine) et placebo en situation minimisée ou maximisée.<br>Le critère de mesure principal était l'auto-évaluation de la douleur sur une EVA après stimulus douloureux thermique  |
| <b>Faasse et al. (2016)</b><br>(35)      | BPD    | Modèle additif    | 87 patients présentant des céphalées chroniques | Information orale donnée sur la marque du traitement administré                | Groupe traitement (Ibuprofene) et placebo en situation minimisée ou maximisée<br>Les critères de jugement étaient l'auto évaluation de la douleur à domicile suite à des épisodes de céphalées et les effets indésirables rapportés.   |
| <b>Wise et al. (2009)</b><br>(36)        | BPD    | Modèle interactif | 601 asthmatiques mal contrôlés                  | Information orale donnée sur le traitement administré, sa marque et sa couleur | Groupe traitement (Montelukast) et placebo en situation neutre ou maximisée<br>Les critères d'évaluations étaient l'amélioration du DEP à 4 semaines, l'amélioration des fonctions pulmonaires évaluée par spirométrie et le contrôle de l'asthme évalué par 4 échelles d'auto mesure. |

| <b>Etudes</b>                          | <b>Design</b>     | <b>Hypothèse testée</b>                            | <b>Population</b>                               | <b>Modification de l'intensité de l'effet placebo</b>                | <b>Traitements et critères de jugements</b>  |
|--|-------------------|--|---|--|--|
| <b>Kemeny et al. (2007)</b><br>(37)    | BPD en cross over | Variation de l'effet placebo et ses déterminants   | 55 asthmatiques mal contrôlés                   | Information orale donnée sur le traitement administré                | Groupe traitement (Salmeterol) et placebo en situation maximisée ou neutre<br>Le critère de jugement principal était la concentration de métacholine nécessaire pour induire une baisse de 20 % de la VEMS   |
| <b>Rose et al. (2001)</b><br>(38)      | BPD en cross over | Modèle interactif                                  | 53 volontaires sains                            | Information orale et écrite sur le traitement administré             | Groupe traitement (Mélatonine) et placebo en situation minimisée ou maximisée<br>Le critère de jugement principal était l'amélioration subjective du sommeil évalué sur une échelle de mesure comportant 12 questions ( <i>DSSEQ scale</i> )                                   |
| <b>Ross et al. (1962)</b><br>(39)      | BPD               | Modèle interactif                                  | 80 volontaires sains                            | Administration cachée des traitements pour en minimiser l'effet      | Groupe traitement (D-amphétamine) en situation neutre ou minimisée et placebo dans les mêmes situations<br>Les critères de jugements étaient le changement dans l'humeur « <i>Clyde Mood Scale</i> », et du niveau de performance ( <i>tapping task</i> et <i>H-Bar test</i> ) |
| <b>Levine et al. (1984)</b><br>(40)    | BPDOH             | Effet placebo indépendant du mode d'administration | 96 patients ayant eu une extraction dentaire    | Administration cachée des traitements, en ouvert ou par une machine. | Groupe traitement (Naloxone) et placebo en situation minimisée, neutre ou maximisée<br>Le critère de jugement était l'auto-évaluation de la douleur 50 min après l'administration du traitement  |
| <b>Uhlenhuth et al. (1959)</b><br>(13) | BPD en cross over | Modèle interactif                                  | 52 patients psychiatriques souffrant d'anxiété  | Attitude neutre ou positive concernant les traitements administrés   | Groupe traitement (Meprobamate ou Phenobarbital) et placebo en situation neutre ou maximisée<br>Les critères de jugements étaient : l'amélioration ressentie par les patients, l'évaluation par le psychiatre et une échelle regroupant 45 symptômes                           |
| <b>Uhlenhuth et al. (1966)</b><br>(41) | BPD               | Modèle interactif                                  | 138 patients adressés en clinique psychiatrique | Attitude neutre ou positive concernant les traitements administrés   | Groupe traitement (Meprobamate) en situation neutre ou maximisée et placebo dans les mêmes situations<br>Les critères de jugements étaient les modifications sur différentes échelles : SCL score, TS score, ANX score, DEPR et patient's global rating scale                  |

| Etudes                                     | Design            | Hypothèse testée   | Population                                 | Modification de l'intensité de l'effet placebo                | Traitements et critères de jugements   |
|--|-------------------|--|--|---|--|
| <i>Mathews et al. (1983)</i><br>(42)       | BPD               | Modèle interactif  | 48 couples présentant des troubles sexuels | Fréquence d'administration et nombre de thérapeute            | Groupe traitement (Testostérone) et placebo avec une administration hebdomadaire ou mensuelle et un ou plusieurs thérapeutes.<br>Les critères de jugements était l'amélioration des symptômes évaluée par un expérimentateur extérieur ainsi que par les couples eux même.                 |
| <i>Van Der Molen et al. (1988)</i><br>(43) | BPD en cross over | Hyperventilation en cas d'injection de lactate et d'information stressante | 13 volontaires sains                       | Information orale donnée sur le traitement administré         | Groupe traitement (lactate) et placebo en situation minimisée (information relaxante) et maximisée (information stressante).<br>Les critères de jugements était l'anxiété, la pCo <sup>2</sup> et la fréquence respiratoire  |
| <i>Lyderly et al. (1964)</i><br>(44)       | BPD               | Modèle interactif  | 90 vétérans et 90 jeunes employés          | Information orale donnée sur le traitement administré         | Groupes traitement (Amphétamine et hydrate de chloral) contre placebo en situation minimisée, neutre ou maximisée.<br>Les critères de jugements étaient le changement dans l'humeur « <i>Clyde Mood Scale</i> », et du niveau de performance ( <i>tapping task</i> et <i>H-Bar test</i> ). |
| <i>Bergmann et al. (1994)</i><br>(7)       | BPD en cross over | Modèle interactif  | 49 patients atteints de néoplasie          | Information orale donnée ou non sur le déroulement de l'étude | Groupe traitement (500 mg de naproxène) et placebo en situation neutre ou maximisée.<br>Le critère de jugement était l'auto évaluation de la douleur sur EVA jusqu'à 3 h après administration.   |

**Tableau 1. Descriptif des études. La situation minimisée correspond à une intensité de l'effet placebo plus faible comparativement à une situation neutre ou maximisée.**

| <b>Etudes</b>                      | <b>Interaction significative</b> | <b>Modèle</b> | <b>Risque de biais</b> |
|------------------------------------|----------------------------------|---------------|------------------------|
| <i>Hammami et al. (2016)</i>       | Oui                              | Super additif | Faible                 |
| <i>Berna et al. (2017)</i>         | Oui                              | Super additif | Faible                 |
| <i>Schenk et al. (2013)</i>        | Oui                              | Super additif | Faible                 |
| <i>Lund et al. (2014)</i>          | Oui                              | Sous additif  | Intermédiaire          |
| <i>Faasse et al. (2016)</i>        | Oui                              | Sous additif  | Intermédiaire          |
| <i>Hammami et al. (2010)</i>       | Oui                              | Sous additif  | Elevé                  |
| <i>Wise et al. (2009)</i>          | Oui                              | Sous additif  | Elevé                  |
| <i>Rose et al. (2001)</i>          | Oui                              | Sous additif  | Elevé                  |
| <i>Bergmann et al. (1994)</i>      | Oui                              | Sous additif  | Elevé                  |
| <i>Van Der Molen et al. (1988)</i> | Oui                              | Super additif | Elevé                  |
| <i>Kirsch et al. (1993)</i>        | Oui                              | Super additif | Elevé                  |
| <i>Penick et al. (1965)</i>        | Oui                              | Super additif | Elevé                  |
| <i>Uhlenhuth et al. (1959)</i>     | Oui                              | Super additif | Elevé                  |
| <i>Uhlenhuth et al. (1966)</i>     | Oui                              | Non défini    | Elevé                  |
| <i>Levine et al. (1984)</i>        | Oui                              | Non défini    | Elevé                  |
| <i>Mitchell et al. (1996)</i>      | Oui                              | Non défini    | Elevé                  |
| <i>Kam-Hansen et al. (2014)</i>    | Non                              | Additif       | Faible                 |
| <i>Butcher et al. (2012)</i>       | Non                              | Pas d'effet   | Faible                 |
| <i>Flaten et al. (2004)</i>        | Non                              | Pas d'effet   | Faible                 |
| <i>Kemeny et al. (2007)</i>        | Non                              | Pas d'effet   | Faible                 |
| <i>Alasken et al. (2015)</i>       | Non                              | Additif       | Intermédiaire          |
| <i>Atlas et al. (2012)</i>         | Non                              | Additif       | Intermédiaire          |
| <i>Brandwhaite et al. (1981)</i>   | Non                              | Additif       | Elevé                  |
| <i>De craen et al. (2001)</i>      | Non                              | Pas d'effet   | Elevé                  |
| <i>Flaten et al. (1999)</i>        | Non                              | Pas d'effet   | Elevé                  |
| <i>Bjorkedal et al. (2011)</i>     | Non                              | Pas d'effet   | Elevé                  |
| <i>Ross et al. (1962)</i>          | Non                              | Pas d'effet   | Elevé                  |
| <i>Lyderly et al. (1964)</i>       | Non                              | Pas d'effet   | Elevé                  |
| <i>Walach et al. (2009)</i>        | Non                              | Pas testée    | Elevé                  |
| <i>Mathews et al. (1983)</i>       | Non                              | Pas testée    | Elevé                  |

**Tableau 2. Interaction et risque de biais. L'absence d'interaction significative peut être due à trois raisons : soit cette hypothèse n'a pas été testée dans l'étude (pas testée) soit l'effet placebo ou l'effet du traitement n'a pas été suffisant pour créer une différence entre les groupes (pas d'effet) soit le modèle réalisé est bien un modèle additif (additif).**

# DISCUSSION

## Rappel des résultats

Plusieurs travaux ont déjà questionné l'hypothèse d'additivité. (11) (45) (10) (9). *Boussageon et al.* (4) (46) rappellent notamment la difficulté à mesurer et à isoler l'effet placebo ainsi que les implications sous-jacentes de la remise en question de ce modèle additif.

A la suite de la revue de *Kleijnen et al.* et d'un ECR non concluant réalisé par les mêmes auteurs, nous avons effectué une revue systématique de la littérature pour vérifier ou réfuter la possibilité d'une interaction entre l'effet placebo et l'effet spécifique d'un médicament.

Notre revue systématique a donc permis d'inclure vingt-deux nouvelles études. Seulement huit des dix études incluses par *Kleijnen et al.* ont pu être ré-analysées (deux étant indisponibles).

Parmi ses trente études, quatorze n'ont pas retrouvé d'interaction. Cette proportion d'études négatives n'est pourtant pas en défaveur d'un modèle interactif. En effet, parmi celles-ci, deux n'ont pas testé l'hypothèse d'un modèle interactif et huit ne permettaient pas de comparer les groupes entre eux par manque d'effet du traitement étudié ou par une variation insuffisante de l'effet placebo. Finalement, seulement quatre de ses quatorze études donnaient des arguments en faveur d'un modèle additif.

Parallèlement, seize études ont donné des arguments pour un modèle interactif : sept en faveur d'un modèle super additif et six pour un modèle sous additif. Les trois autres études retrouvant une interaction n'étaient pas suffisamment détaillées pour préciser la direction de cette interaction.

En résumé, seize études plaident pour un modèle interactif et quatre pour un modèle additif, ce qui conforte plutôt le fait que l'interaction entre effet placebo et effet pharmacologique est possible et que le modèle interactif est probable dans les situations où l'effet placebo existe. Evidemment, dans les situations où ni le médicament ni le placebo ne sont efficaces, il ne peut y avoir d'interaction. *Hrobjartsson et Gotzsche* (47) ont bien montré que toutes les situations ne sont pas « sensibles » à l'effet placebo.

Les résultats de notre étude sont cohérents avec la revue de la littérature réalisée en 2018 par *Coleshill et al.* (48). Les auteurs ont recherché des preuves en faveur d'une interaction mais en incluant uniquement des études portant sur la douleur. Parmi les sept études analysées dans leur revue, deux donnaient des arguments pour un modèle additif, trois pour un modèle super additif et deux pour un modèle sous additif. Plusieurs explications sont avancées par *Coleshill et al.* pour expliquer ces variations.

Premièrement, les antalgiques ne fonctionneraient pas tous selon le même modèle : les antalgiques opioïdes semblent agir de manière additive avec la sécrétion endogène d'opioïde responsable de l'analgésie placebo. A l'inverse, cette additivité n'est pas présente concernant les antalgiques non opioïdes.

Deuxièmement, la posologie du traitement actif pourrait influencer l'observation de cette interaction en créant un « effet plafond ». Ceci peut être une explication au modèle sous additif : une antalgie trop importante ne pourra pas être « maximisée » par une hausse de l'intensité de l'effet placebo. Cette hypothèse explicative au modèle sous additif se retrouve également dans les études incluses dans notre revue (22) (35) (36). Ceci est également cohérent avec des données cliniques issues de l'étude des antidépresseurs aux USA (49).

Enfin, le mode d'administration du traitement est connu pour influencer l'intensité de l'effet placebo, avec une augmentation de celui-ci lors des administrations plus complexes ou plus invasives (17). Cette modification pouvant être un facteur de confusion possible dans les études en « administration caché/ouvert », (31) (34) .

## **L'effet du traitement peut-il être augmenté par l'intensité de l'effet placebo ?**

Si d'autres hypothèses que celle du modèle interactif peuvent être avancées pour une sous additivité, il est plus difficile de trouver des explications au modèle super additif.

Dans l'étude de *Berna et al.* (27), l'efficacité antalgique du Diclofenac n'apparaissait que lorsque l'intensité de l'effet placebo était élevée (situation maximisée). De la même manière, l'étude de *Schenk et al.* (34) retrouvait un effet antalgique accru pour la lidocaïne en situation maximisée. Ces données sont consistantes avec l'étude de *Hammani et al.* (21) qui notaient des effets plus importants de l'Atarax en situation maximisée. Quatre autres études étaient également en faveur d'un modèle super additif mais leurs risques de biais élevés rendaient incertains leurs conclusions.

Un autre point intéressant à rapporter est l'inversion de l'action d'un traitement en fonction de l'information délivrée. Dans l'étude de *Alasken et al.* (8) l'information donnée qu'une crème exacerbant les douleurs allait être appliquée a rendu la crème Emla hyperalgique. De la même manière, dans l'étude de *Flaten et al.* (28) l'action relaxante d'un bêta bloquant a été inversée après information qu'un traitement stimulant allait être administré. Bien que la conclusion pour ces deux études ne soit pas celle d'un modèle interactif, cette inversion de l'effet d'un traitement démontre bien l'impact des facteurs non spécifiques sur l'effet thérapeutique total : l'effet d'un traitement peut être modulé dans la direction de l'information donnée. Cet effet placebo ou nocebo peut être suffisamment intense pour surpasser l'activité pharmacologique présumée



d'un traitement. Ceci est cohérent avec les résultats observés suite à la modification de l'intensité de l'effet placebo dans la plupart des études que nous avons inclus. Cette hypothèse est également confortée par d'autres expérimentations présentes dans la littérature. (50)

Enfin deux études donnent des arguments pharmacocinétiques identiques pour expliquer l'effet placebo : une hausse de la biodisponibilité du traitement actif. *Hammani et al.* (22) rapportent ainsi une hausse de la demi-vie de la caféine dans les groupes maximisés tandis que *Flaten et al.* (28) rapportent une augmentation de la concentration en bêta bloquant dans les groupes maximisés. Cette hypothèse doit cependant être vérifiée par d'autres études.

## Limites

La principale limite de la validité des résultats présentés ci-dessus réside dans la méthode de recherche. Bien que l'effet placebo soit un sujet abondamment traité dans la littérature, ceci n'est pas le cas de l'interaction entre l'effet placebo et l'effet spécifique des traitements. L'équation de recherche a ainsi été difficile à établir pour pouvoir filtrer suffisamment de résultats comportant le terme « placebo » mais n'ayant pas de lien avec notre sujet. Seul le moteur de recherche *Pubmed* permettait d'établir finement cette équation. Cette difficulté avait été anticipée dans notre protocole de recherche. Nous avons décidé de restreindre cette recherche initiale afin de permettre une analyse systématique des bibliographies des études incluses et des auteurs publiant régulièrement sur ce sujet. Ceci rend peu probable que des études positives n'est pas été analysées dans notre revue.

En revanche, plusieurs études incluses étaient anciennes (1959,1962,1964,1966). Il est donc possible que de nombreuses études négatives n'est pas été recensées par biais de publication.

Le risque de biais concernant l'évaluation de l'interaction effet placebo et effet spécifique a été évalué comme faible dans seulement sept études. Ceci rend incertain la conclusion de la majorité des essais inclus. La cause fréquente de biais pour les études récentes et bien conçues méthodologiquement résidait dans la non concordance des résultats. Plusieurs critères de jugements étaient souvent utilisés mais une interaction n'était constatée que pour l'un d'entre eux. Cette absence d'effet pour certains critères peut cependant être expliquée par un manque de puissance des études, souvent de petite taille (seulement 5 études ont recruté plus de 100 patients).

Par ailleurs, il est important de souligner que la plupart des expérimentations ont eu lieu en laboratoire chez des volontaires sains, ce qui pourrait biaiser l'extrapolation de cette interaction pour la pratique clinique courante. L'intensité de l'effet placebo étant plus importante chez des patients présentant des symptômes cliniques d'inconfort (51) (52).

Enfin, il convient également de noter que la mise en évidence de cette interaction dans notre revue aurait pu avoir un niveau de preuve plus important avec la réalisation d'une méta-analyse statistique de l'interaction (Annexe 4). Elle était initialement prévue dans notre protocole mais l'ancienneté des études et des données parcellaires n'ont pas permis la réalisation de celle-ci. Un doute subsiste donc sur la possibilité d'une simple fluctuation statistique autour du modèle additif devant la présence de modèle sous additif, additif simple et super additif.

## Conséquences et implications

La présence d'une interaction impacte directement la pratique médicale courante : l'effet d'un traitement est dépendant du contexte dans lequel il est donné puisque tous les facteurs non spécifiques vont concourir à moduler son activité. Il ne s'agit pas seulement d'un renforcement éventuel de l'effet thérapeutique d'un traitement par l'effet placebo, comme pourrait le laisser supposer le modèle additif. L'interaction semble parfois être négative, ce qui correspond à une perte d'activité thérapeutique, voire parfois, à une inversion de l'effet du traitement attendu. Un consensus d'expert (53) recommande plusieurs attitudes à adopter en pratique clinique pour essayer de maîtriser cet effet : considérer l'effet placebo comme faisant partie du traitement, information des patients sur l'effet placebo et nocebo afin de maximiser les effets du traitement et de minimiser les effets indésirables, importance d'une relation médecin/patient empathique afin de maximiser l'effet placebo et minimiser l'effet nocebo.

Ceci questionne la notion même d'effet spécifique d'un traitement. Si l'effet pharmacologique d'un médicament est bien objectivable, celui-ci est différent de son effet thérapeutique dont la définition est plus complexe et indissociable des facteurs non spécifiques. L'effet thérapeutique est dépendant notamment de critères prédéfinis et des conditions dans lequel il est évalué (54). Il correspond finalement à l'ensemble des modifications suite à l'administration d'un traitement. Par exemple, lors d'une prise d'antalgiques opioïdes, il existe une sécrétion endogène d'opioïdes participant à l'effet thérapeutique. Ce changement de conception implique que ce n'est pas le traitement qui agit sur le corps humain mais bien le patient qui réagit au traitement administré.

Cette interaction pose également la question de l'extrapolation des résultats des ECR. Dans le modèle additif, un des critères de qualité réside dans la comparabilité entre les groupes : le groupe traitement et le groupe placebo doivent avoir la même intensité d'effet placebo pour être comparés et limiter ainsi les facteurs de confusion. L'intensité de l'effet placebo, qu'elle soit forte ou faible, n'a pas d'importance.

Si l'on considère que le modèle interactif prévaut, cette intensité d'effet placebo doit être contrôlée, vérifiée et mesurée car un traitement peut très bien être démontré comme inactif sous une intensité d'effet

placebo donnée et montrer une efficacité thérapeutique lors d'une intensité d'effet placebo différente. L'intensité de l'effet placebo diffère entre un ECR où les patients savent qu'ils ont 50 % de chance de recevoir un traitement actif et une situation clinique où les patients sont certains de recevoir un traitement actif.

Autrement formulé, un traitement démontré comme efficace dans un ECR ne peut être considéré comme efficace en pratique clinique que s'il est administré avec la même intensité d'effet placebo. Ce modèle interactif peut donc être une hypothèse pour expliquer la variabilité observée dans les ECR.

## CONCLUSION

Notre revue systématique a pu mettre en évidence une interaction entre l'effet des traitements et l'effet placebo. Ceci revient à dire que l'effet thérapeutique d'un traitement peut être augmenté ou diminué en fonction de l'intensité de l'effet placebo.

Du fait des faiblesses méthodologiques des études incluses dans notre revue et devant les conséquences que pourrait avoir la démonstration d'une interaction avec un bon niveau de preuve, il semble indispensable d'effectuer une nouvelle étude de grande taille, en situation clinique et de bonne qualité.



Nom, prénom du candidat : Baron Raphaël

## CONCLUSIONS

Depuis la mise en évidence de l'effet placebo par *Beecher* en 1955, l'effet thérapeutique global d'un traitement était défini comme étant la somme de son activité spécifique (ou activité pharmacologique) et de l'effet placebo, ces deux effets étant distincts et n'interagissant pas entre eux. Ce modèle additif était couramment admis jusqu'à la revue systématique de *Kleijnen* en 1994 qui mettait en évidence une possible interaction entre l'effet spécifique d'un traitement et l'effet placebo. Formulé différemment, l'intensité de l'effet placebo pourrait modifier l'effet propre du traitement.

Les dix études incluses par *Kleijnen* étant anciennes, hétérogènes et pour la plupart à risque de biais élevé, l'objectif de notre travail était d'effectuer une mise à jour afin de rechercher des arguments supplémentaires en faveur d'un modèle interactif.

Notre revue systématique a donc inclus trente études portant sur l'interaction entre l'effet placebo et l'effet spécifique des traitements.

Parmi ces trente études, quatorze ne retrouvaient pas d'interaction, le plus souvent par manque d'effet placebo généré ne permettant pas de conclure quant à la présence ou à l'absence d'interaction. Seulement quatre de ses quatorze études donnaient des arguments pour un modèle additif (absence d'interaction).

Parmi les seize autres études ayant mis en évidence une interaction, cinq donnaient des arguments pour un modèle sous additif et six pour un modèle super additif.

Bien que ces résultats donnassent suffisamment d'arguments pour remettre en question le modèle additif, la démonstration d'une interaction entre l'effet placebo et l'effet spécifique des traitements n'était pas certaine. En effet, l'impossibilité de réaliser une méta-analyse statistique de l'interaction observée ne permettait pas d'exclure une fluctuation statistique qui pourrait expliquer la présence de modèle sous additif, additif simple et super additif.

Par ailleurs, le risque de biais concernant l'évaluation de l'interaction n'était évalué comme faible que pour seulement six des trente études incluses. En outre, la plupart des études étaient réalisées en laboratoire chez des volontaires sains ce qui limite l'extrapolation de ces résultats à la pratique courante.



Il semble donc indispensable d'effectuer une étude de bonne qualité méthodologique en situation clinique car la démonstration de l'existence d'une telle interaction aurait d'importantes conséquences sur le plan clinique (modification de l'activité propre du médicament en fonction du contexte dans lequel il est donné) et méthodologique (remise en question des études ne contrôlant pas les facteurs modifiant l'effet placebo).

**Le Président de la thèse,**

**Professeur François GUEYFFIER**

**Vu :**

**Pour le Président de l'Université,**

**Le Doyen de l'UFR de Médecine Lyon Est**



★ **Professeur Gilles RODE**

Vu et permis d'imprimer  
Lyon, le **17 SEP. 2019**

## ANNEXE 1 : Bibliographie des auteurs

- Kam-Hansen : 37 articles
- Moerman De : 25 articles
- Kirsch Irving : 96 articles
- Kaptchuk TJ : 244 articles
- Lund Karen : 15 articles
- Vase L. : 51 articles
- Enck P. : 173 articles
- De Craen AJ : 44 articles
- Colagiuri Ben : 47 articles
- Benedetti F. : 122 articles
- Bingel ulrike : 71 articles
- Rief winfried : 31 articles
- Colloca Luana : 78 articles
  
- ➔ 1034 articles

## ANNEXE 2 : Analyse détaillée des études

### 1. Hammani et al (2016): Drug\*placebo interaction effect may bias clinical trials interpretation: hybrid balanced placebo and randomized placebo controlled design

Dans cette étude en BPD et cross over, *Hammani et al.* (2016) testent directement l'hypothèse d'une interaction entre l'effet spécifique de l'hydroxyzine et l'effet placebo et comparent l'activité spécifique de l'hydroxyzine calculée selon le modèle conventionnel et son activité spécifique calculée selon un modèle tenant compte d'une interaction entre effet spécifique et effet placebo. Cette étude évaluée à faible risque de biais a randomisé 480 volontaires dans 6 groupes différents, recevant soit de l'hydroxyzine ou un placebo en situation minimisée, neutre ou maximisée. La modification de l'effet placebo se faisant par l'information donnée sur le traitement administré.

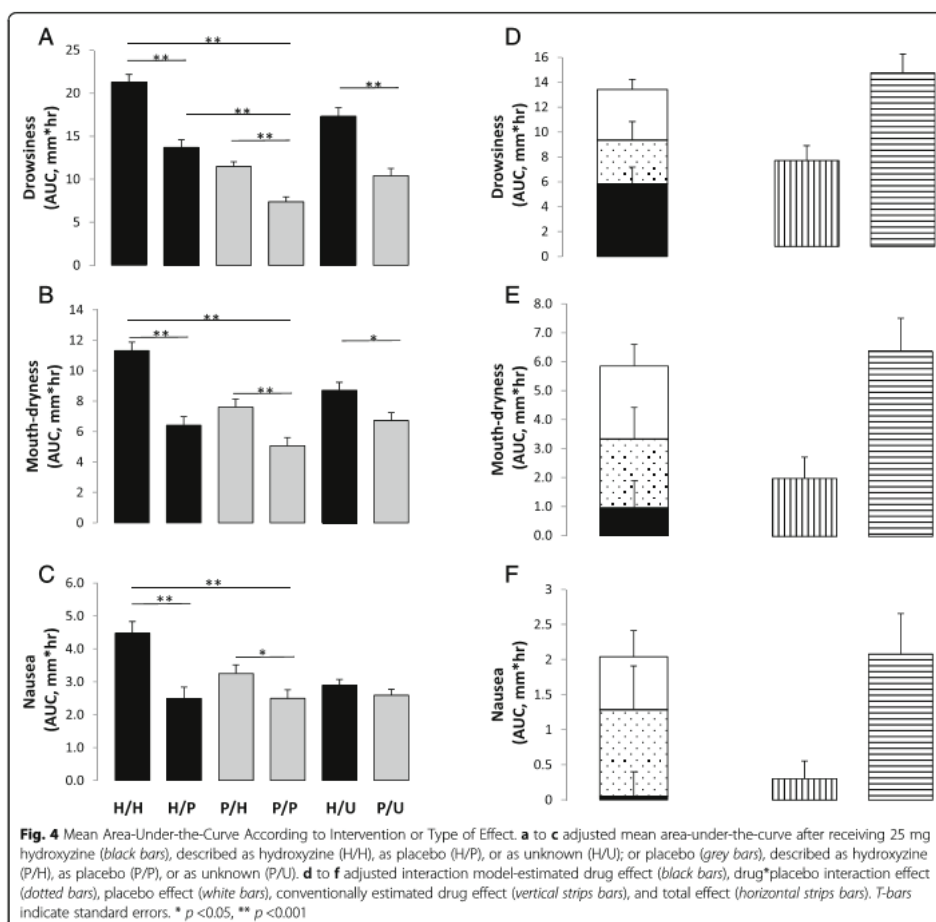
Les critères de mesures ont été la somnolence et la sécheresse buccale, auto-évalués par les participants durant les 7h suivant la prise du traitement.

Effectivement, cette étude met en évidence une variation significative de l'efficacité des traitements en fonction de la variation de l'intensité de l'effet placebo. L'efficacité augmente de façon plus importante dans les groupes recevant de l'hydroxyzine en situation « effet placebo maximisé » que dans les groupes recevant un placebo en situation « effet placebo maximisé » :

- 35,1 mm\*h en moyenne pour la somnolence (5.6 à 64.6) et 23,8 mm\*h en moyenne pour la sécheresse buccale (2.4 à 45.2)

- L'effet thérapeutique total de l'hydroxyzine est plus grand que la somme de l'effet placebo + effet spécifique de l'hydroxyzine pour la somnolence (139.7 contre 99.1) et pour la sécheresse buccale (63.6 contre 34.7)

- L'effet spécifique de l'hydroxyzine est plus important dans le modèle classique des ECR (situation neutre) que dans le modèle tenant compte d'une interaction entre effet placebo et effet spécifique : 69.2 contre 58.3 pour la somnolence et 19.9 contre 9.5 pour la sécheresse buccale.



**Conclusion :** Cette étude à faible risque de biais donne des arguments en faveur d'un modèle super-additif, avec un effet positif de l'interaction effet spécifique/ effet placebo.

## 2. Berna et al. (2017): Side effects can enhance treatment response through expectancy effects: an experimental analgesic randomized controlled trial

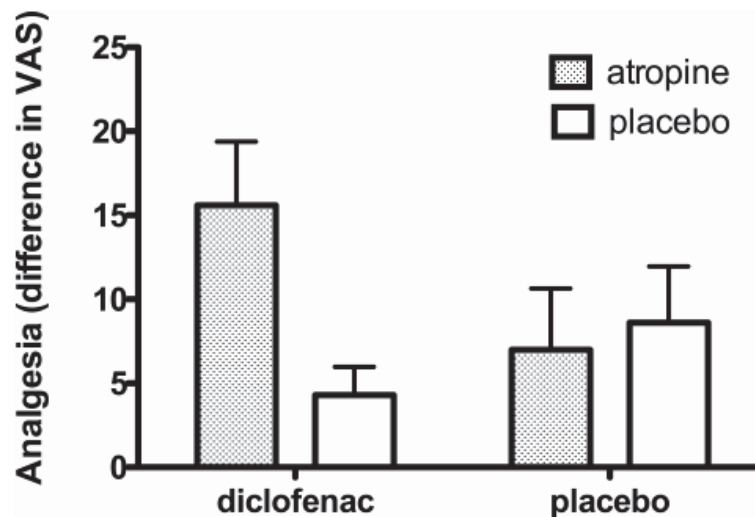
Dans cette étude en BPD, Berna et al. (2017) testent l'hypothèse d'additivité en comparant l'activité antalgique d'un AINS (Diclofenac) contre un placebo mais cette fois ci, la modification de l'effet placebo ne se fait pas uniquement par modification de l'information donnée mais en ajoutant ou non de l'atropine. Les participants étaient avertis qu'ils pouvaient recevoir un analgésique donnant une sécheresse buccale. L'hypothèse étant que l'effet indésirable de l'atropine (la sécheresse buccale) donne l'information aux participants qu'ils reçoivent bien un traitement actif et non un placebo.

Cette étude à faible risque de biais a randomisé 100 patients. Le critère d'évaluation principal était l'analgésie évaluée par EVA après un stimulus douloureux thermique.



Une interaction significative a été retrouvée entre l'atropine et le Diclofenac  $F(1, 95) = 4.754, p = .032$

En revanche, un effet significatif sur la douleur n'a été retrouvé que pour le groupe Diclofenac ayant reçu de l'atropine. Aucun effet significatif n'a été retrouvé dans le groupe Diclofenac seul ni dans le groupe placebo + atropine par rapport au groupe placebo.



**Figure 2. Effects of diclofenac and atropine on pain relief**  
The levels of analgesia, defined as the difference between *pre- minus post- treatment pain ratings*, are illustrated for the four treatment groups. Diclofenac is a Non Steroidal Anti-inflammatory Drug (NSAID) reducing heat pain, atropine is an antimuscarinic agent without known analgesic effects, that was given to induce a side effect in the form of a dry mouth. Error bars = SEM.

**Conclusion :** Cette étude semble donnée des arguments pour modèle super additif mais de faible niveau de preuve devant l'absence d'augmentation d'effet dans le groupe placebo maximisé et devant l'absence d'effet significatif sur la douleur pour le groupe Diclofenac seul. Les auteurs expliquent cet effet super additif par une sécrétion endogène d'opioïde consécutive à l'effet de l'atropine perçu par les patients. D'autres hypothèses peuvent être évoquées comme l'interaction médicamenteuse entre l'atropine et le Diclofenac.

### **3. Schenk et al. (2013): Expectation requires treatment to boost pain relief: An fMRI study**

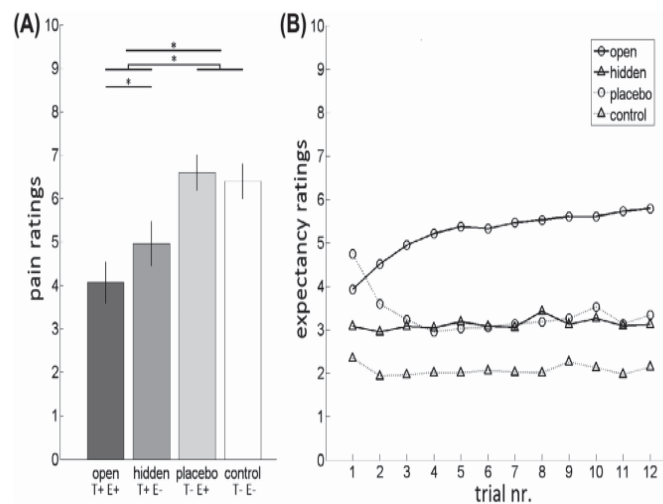
Dans ce BPD en cross-over, *Schenk et al. (2013)* comparent un anesthésique local (lidocaïne/prilocaine) à un placebo dans des situations maximisées ou minimisées via l'information qu'un traitement antalgique était appliqué ou non. L'hypothèse testée était celle d'un modèle interactif.

La douleur a été induite expérimentalement par stimulus thermique sur une peau préalablement sensibilisée par de la Capsaicin.

Cette étude évaluée à faible risque de biais a analysé 34 participants.

Le critère de mesure principal était l'auto-évaluation de la douleur sur une EVA. Une analyse par IRM fonctionnelle a été effectuée dans le même temps que la stimulation douloureuse.

Une interaction a été retrouvée de façon significative puisque la différence entre le traitement maximisé et minimisé était plus importante que la différence entre le groupe placebo maximisé et minimisé. [(open treatment - hidden treatment) > (placebo \_ control),  $F(1,96) = 2.9, P < 0.05$ ]. Ceci étant dû à une absence de différence significative entre les groupes placebo.



**Fig. 2.** (A) Mean  $\pm$  SE reported pain ratings (visual analog scale) for open treatment (T+E+), hidden treatment (T+E-), placebo (T-E+), and control (T-E-) conditions. We observed a main effect of active treatment, an expectancy effect in the treatment conditions, and an interaction between treatment expectancy and active treatment. (B) Mean expectancy ratings over the course of the sessions. We observed a main effect of active treatment, a main effect of expectancy, a significant increase in expectancy ratings over the trials in the open treatment condition, and a significant decrease in expectancy ratings over the trials in the placebo condition.

Par ailleurs, cette interaction a également pu être mise en évidence à l'IRM au niveau du cortex insulaire antérieur gauche ( - 34,12,10,  $t(92) = 3.70, P < 0.05$  ), du cortex cingulaire antérieur subgénéral ( - 16,26,- 10,  $t(92) = 3.76, P < 0.05$  ) et le striatum ventral ( 8,16,-10,  $t(92) = 3.79, P < 0.05$  ). Ces deux dernières zones d'après les auteurs, semblent associées notamment aux traitements des « erreurs cognitives » qui semblent jouer un rôle dans l'analgésie placebo.

**Conclusion :** Cette étude de petite taille mais de bonne qualité méthodologique apporte des arguments pour un modèle super additif dans lequel l'effet placebo n'apparaît qu'en présence d'un traitement suffisamment efficace.

## 4. Lund et al. (2014): Randomised Controlled Trials May Underestimate Drug Effects: Balanced Placebo Trial Design

Dans cette étude en BPD *Lund et al.* (2014) testent directement l'hypothèse d'additivité des ECR en comparant l'action antalgique d'une crème anesthésiante (Lidocaine) contre l'action d'un placebo en situation minimisée ou maximisée.

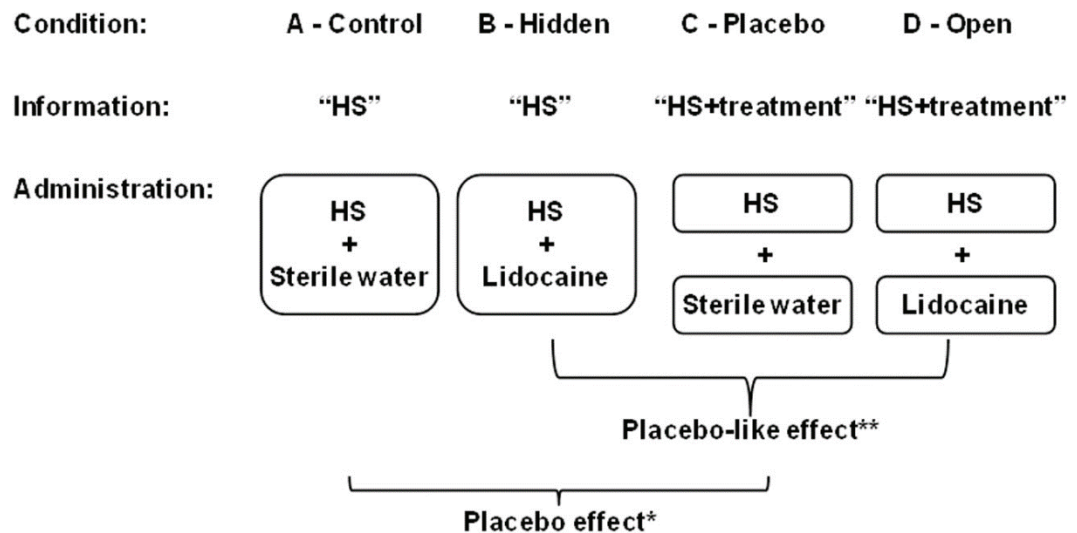
Cette étude est évaluée à risque de biais intermédiaire devant des résultats discordants entre le critère de jugement principal et le critère de jugement secondaire. 46 volontaires sains ont été analysés.

La douleur a été créée par injection de sérum salée hypertonique dans le muscle Masséter à laquelle était rajouté de la lidocaïne ou un placebo. L'information qu'un anti douleur était injecté conjointement était donnée pour les groupes maximisés, créant ainsi les 4 groupes habituels du BPD.

Le critère principal était l'auto évaluation de la douleur sur une EVA permettant de définir une aire sous la courbe d'intensité douloureuse des différents groupes (AUC). L'intensité douloureuse maximale a été définie comme le critère secondaire (PP : *peak pain*).

L'AUC était significativement différente entre l'effet total du traitement (AUC moyenne 5 455 mm<sup>2</sup> (95% CI 4585-6324) et la somme de l'effet spécifique du traitement + l'effet placebo (AUC moyenne 6279 ( 95% CI 4936-7622 ). Pas de différence significative en revanche concernant le critère de jugement secondaire.

Secondairement, les auteurs ont formulé les résultats de cette étude différemment (*Lund et al.* 2015) en comparant la différence entre les groupes placebo en situation minimisée ou maximisée (appelée par les auteurs *placebo effect*) avec la différence entre les groupes lidocaine en situation minimisée ou maximisée (appelée *placebo like effect*). Cette différence était toujours significative pour le critère de jugement principal : AUC pour le *placebo effect* : 1626 mm<sup>2</sup> (95% CI 958–2293) et AUC pour le *placebo-like effect* : 801 mm<sup>2</sup> (95% CI 134–1469), avec une différence significative. Il n'était pas retrouvé de différence significative concernant le critère de jugement secondaire. (PP : « peak pain »)



Un objectif secondaire de cette étude était de démontrer que cette interaction était d'autant plus forte que l'effet placebo était important. Les 23 participants ayant la réponse placebo la plus élevée ont été comparés au 23 participants ayant la réponse la plus faible. Cette différence entre l'effet totale de la lidocaine et la somme de l'effet de la lidocaine + de l'effet placebo a été effectivement plus importante dans le groupe ayant présenté la plus forte réponse placebo : AUC = 1804 mm<sup>2</sup> (95 %IC 579-3030) contre AUC = 2155 mm<sup>2</sup> (95 % IC 2178-868) avec p = 0,015

**Conclusion :** Cette étude met en évidence une interaction entre effet spécifique et effet placebo avec un modèle sous additif bien qu'elle soit évaluée à risque intermédiaire de biais : l'interaction n'a pu être mise en évidence que pour le critère de jugement principal et non pour le secondaire. On peut également se poser la question d'un « effet plafond » devant la réduction importante de la douleur dans le groupe traitement minimisé, empêchant toute augmentation de l'activité antalgique pour le groupe traitement maximisé. Il semble par ailleurs que cette interaction soit corrélée à l'intensité de l'effet placebo : cette interaction étant d'autant plus importante que l'intensité de l'effet placebo est important.

## 5. Faasse et al. (2016): Impact of Brand or Generic Labeling on Medication Effectiveness and Side Effects

Dans cette étude en BPD, *Faasse et al.* (2016) comparent l'activité antalgique d'un AINS (400 mg d'Ibuprofène) contre un placebo en situation maximisée ou minimisée. La modification de l'effet placebo ne se faisant pas par modification de l'information mais par administration de la « marque » habituelle du traitement (situation maximisée) ou par l'administration d'un générique. L'hypothèse testée était que l'administration de

la « marque » du traitement allait augmenter la réponse thérapeutique dans les groupes traitement et placebo (modèle additif).

Cette étude a été évaluée à risque de biais intermédiaire quant au doute concernant l'aveuglement des expérimentateurs. Elle a analysée 87 volontaires déclarant avoir au moins une fois des céphalées toutes les 2 semaines.

Les critères de jugements étaient l'auto évaluation de la douleur à domicile suite à des épisodes de céphalées et les effets indésirables rapportés.

Concernant la douleur, alors qu'il n'existait pas de différence significative entre le traitement et le placebo en situation maximisée, cette différence était significative dans la situation minimisée. De même, alors qu'il n'existait pas de différence significative entre les traitements maximisés et minimisés, cette différence existait pour les placebos.

Par ailleurs, concernant les effets indésirables, alors qu'il n'existait pas de différences significatives entre les traitements maximisés ou minimisés, une différence significative existait entre les placebos maximisés et minimisés

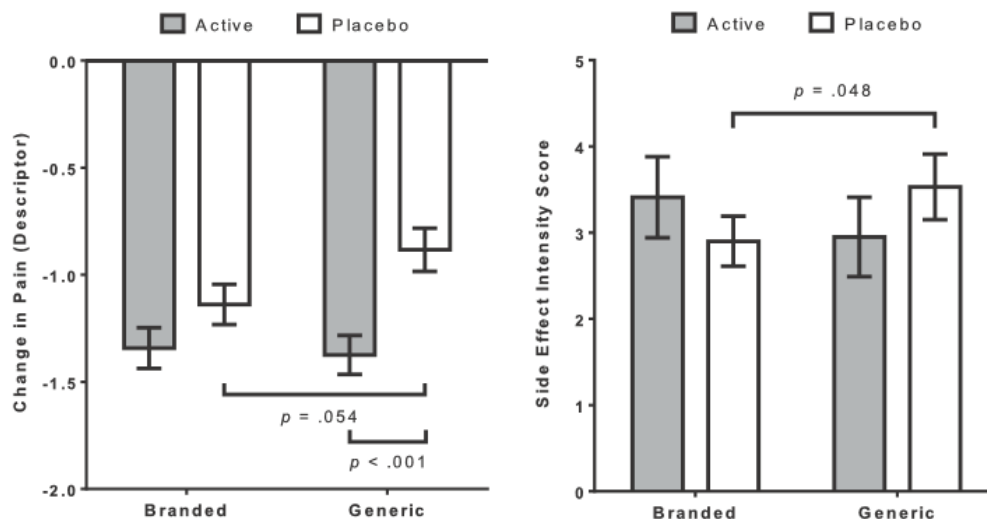


Figure 1. Bar graph showing mean (SE) change in pain scores on the pain descriptor scale (left) and total side effect scores (right) following branded or generic labeled headache treatment with either active ibuprofen or placebo tablets.

**Conclusion :** Cette étude comportant un risque de biais intermédiaire donne des arguments pour un modèle sous additif avec l'absence d'augmentation d'efficacité antalgique de l'ibuprofène en situation maximisée. (Pouvant là encore correspondre à un effet plafond du traitement).

## 6. Hammani et Al. (2010): Interaction between drug and placebo effects: a cross-over balanced placebo design trial

*Hammani et al.* (2010) comparent dans ce BPD en cross-over, l'activité de la caféine contre placebo en situation maximisée ou minimisée. La modification de l'effet placebo se faisant par l'information donnée sur le traitement administré.

L'objectif des auteurs était de mettre en évidence une interaction entre l'effet placebo et l'activité de la caféine. L'objectif secondaire était de proposer une hypothèse à cette interaction en mettant en évidence des modifications pharmacocinétiques de la caféine par l'effet placebo.

Cette étude est évaluée à risque de biais élevé devant la non concordance des résultats. Elle a randomisé 180 adultes.

Les critères subjectifs auto-évalués sur une EVA étaient l'énergie, la fatigue, les nausées. La TAS était évaluée en tant que critère objectif.

Le manque d'énergie, les nausées et la somnolence étaient également évalués de façon binaire.

Les auteurs définissent dans cette étude l'effet placebo comme étant la différence entre le groupe recevant le placebo maximisé et le placebo minimisé. Ils définissent également l'effet placebo + l'effet d'interaction comme étant la différence entre le groupe recevant la caféine maximisée et la caféine minimisée. (D'après le postulat des ECR, l'effet placebo ainsi décrit et l'effet placebo + l'effet d'interaction devraient être identiques). Enfin, les auteurs définissent l'effet du traitement « *Drug effect* » comme étant la différence entre la caféine minimisée et le placebo minimisé et l'effet total « *Total Effect* » comme étant la différence entre la caféine maximisée et le placebo minimisé.

L'effet placebo est plus important que l'effet placebo + effet d'interaction concernant l'énergie : 16.6 [95% CI, 4.1 to 29.0] vs. 8.4 [-4.2 to 21.0] mm\*hr. Il est également plus important concernant la fatigue : 0.58 [0.39 to 0.86] vs. 0.69 [0.49 to 0.97]. Les auteurs rapportent ce résultat comme significatif.

Il n'y a en revanche pas d'efficacité significative du placebo ou de la caféine qu'elle que soit la condition (maximisée ou minimisée) sur les nausées ou la TAS.

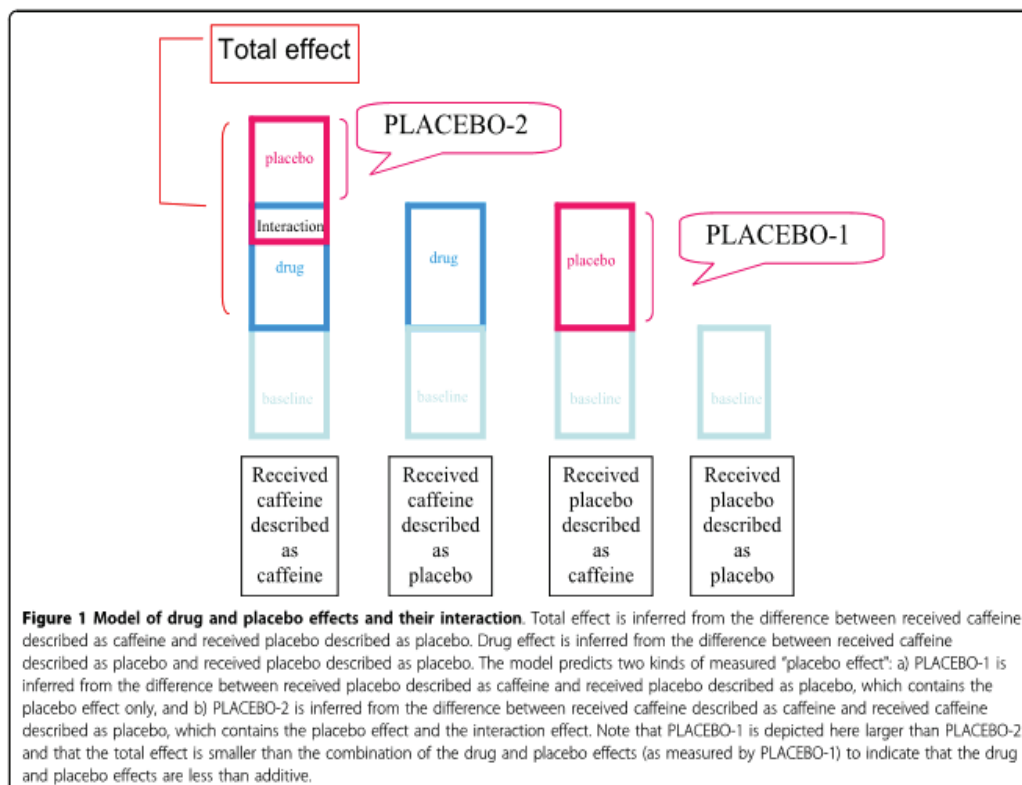
Par ailleurs, l'effet total de la caféine est moindre que la somme de son activité spécifique + l'effet placebo concernant l'énergie et la fatigue ( (29.5 [11.9 to 47.1] mm\*hr et 0.37 [0.22 to 0.64]) confirmant bien l'existence d'une interaction entre effet placebo et effet spécifique de la caféine. Là encore cette différence n'est pas prouvée comme étant significative.

Enfin la concentration de la caféine semble influencée par l'intensité de l'effet placebo avec une augmentation de la demi vie dans le groupe caféine maximisé par rapport au groupe caféine minimisé : 0.40 [0.12 to 0.68] hr sans différence concernant la concentration maximale ni le temps maximal détectable de caféine.

**Table 2 Drug, placebo, placebo+interaction, and total effects on systolic blood pressure, energy, sleepiness, and nausea levels**

|  | Drug Effect                       | Placebo Effect                   | Placebo+interaction Effect      | Total Effect                      |
|--|-----------------------------------|----------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------|
| <b>Energy level</b><br>(mm*hr)               | 20.8 [3.8 to 37.8]<br>P = 0.02    | 16.6 [4.1 to 29.0]<br>P = 0.01   | 8.4 [-4.2 to 21.0]<br>P = 0.19  | 29.5 [11.9 to 47.1]<br>P = 0.001  |
| <b>Sleepiness level</b><br>(ratio)           | 0.49 [0.30 to 0.91]<br>P = 0.005  | 0.58 [0.39 to 0.86]<br>P = 0.007 | 0.69 [0.49 to 0.97]<br>P = 0.03 | 0.37 [0.22 to 0.64]<br>P < 0.0001 |
| <b>Nausea level</b><br>(ratio)               | 1.59 [1.00 to 2.52]<br>P = 0.05   | 1.43 [0.91 to 2.27]<br>P = 0.12  | 1.04 [0.74 to 1.47]<br>P = 0.82 | 1.46 [0.91 to 2.34]<br>P = 0.12   |
| <b>Systolic blood pressure</b><br>(mm Hg*hr) | 28.4 [20.5 to 36.4]<br>P < 0.0001 | 1.2 [-3.0 to 5.4]<br>P = 0.57    | -0.2 [-4.6 to 4.1]<br>P = 0.91  | 29.9 [22.3 to 37.6]<br>P < 0.0001 |

Data are adjusted point estimate [95% confidence interval]. Point estimate is the difference between means (systolic blood pressure and energy levels) or ratio of geometric means (sleepiness and nausea levels). Drug effect = "receiving caffeine described as placebo" mean - "receiving placebo described as placebo" mean or ratio of their geometric means. Placebo effect = "receiving placebo described as caffeine" mean - "receiving placebo described as placebo" mean or ratio of their geometric means. Placebo+interaction effect = "receiving caffeine described as caffeine" mean - "receiving caffeine described as placebo" mean or ratio of their geometric means. Total effect = "receiving caffeine described as caffeine" mean - "receiving placebo described as placebo" mean or ratio of their geometric means. Unadjusted mean(SE) of energy (mm\*hr), sleepiness (mm\*hr), nausea (mm\*hr), and systolic blood pressure (mm Hg\*hr) levels were respectively, 293.5 (10.1), 70.3(8.5), 23.8(4.3), and 499(5.2) when caffeine was described as caffeine; 284.9(8.9), 83.5(8.7), 23.8(4.7), and 500(5.1) when caffeine was described as placebo; 275.2(9.2), 114.8(10.5), 23.7(5.1), and 469(4.3) when placebo was described as placebo; and 291.8(6.6), 91.1(8.3), 24.1(3.7), and 471(4.7) when placebo was described as caffeine.



**Conclusion :** Cette étude à risque de biais élevé semble mettre en évidence une interaction entre l'effet placebo et l'effet de la caféine pour 2 des 4 critères de jugements principaux (l'énergie et la fatigue) réalisant un modèle sous additif. Aucun effet significatif n'est en revanche retrouvé concernant la TAS et la nausée, que cela soit pour la caféine ou le placebo. Cette absence conjointe d'effet ne remet donc pas totalement en cause l'éventuelle interaction constatée pour les deux premiers critères.

Par ailleurs, cette étude met en évidence une possible explication à cette interaction avec une concentration en caféine qui augmente avec l'intensité de l'effet placebo.

## **7. Wise et al. (2009): Randomized Trial of the Effect of Drug Presentation on Asthma Outcomes The American Lung Association Asthma Clinical Research Centers**

Dans ce BDP, *Wise et al.* (2009), comparent un anti-leucotriène (10 mg de Montelukast) en situation maximisée ou en situation neutre, contre un placebo dans les mêmes conditions. L'intensité de l'effet placebo a été maximisée via l'information que le traitement donné allait améliorer les symptômes d'asthme, de même que par la couleur du traitement et également par le nom de la marque (SINGULAIR). L'hypothèse testée étant une augmentation de l'activité des traitements donnés par hausse de l'intensité de l'effet placebo. Cette modification serait différente en fonction des groupes placebo ou traitement (modèle interactif).

Cette étude est évaluée à risque de biais élevé devant l'absence de concordance dans les résultats. Elle a randomisé 601 patients présentant un asthme mal contrôlé dans 20 centres différents.

Les critères d'évaluations étaient l'amélioration du DEP à 4 semaines, l'amélioration des fonctions pulmonaires évaluées par spirométrie et le contrôle de l'asthme évalué par 4 échelles d'auto mesure.

Il n'y pas eu d'effet significatif de l'information délivrée sur le DEP ou la spirométrie avec une absence de différence significative entre les groupes maximisés et minimisés.

En revanche concernant l'auto évaluation du contrôle de l'asthme, sur l'échelle ACQ (*asthma control questionnaire*) une interaction significative a été retrouvée avec une baisse du score de 0,23 dans le groupe placebo en situation neutre contre une baisse de 0,45 dans le groupe placebo maximisé alors qu'il n'existait pas de différence entre les groupes traitements maximisés et neutres (- 0,45 contre -0, 40 ).



De même sur l'échelle ASUI (*asthma symptom utility index*) un résultat significatif similaire a été retrouvé avec une amélioration plus forte dans le groupes placebo maximisé que dans le groupe traitement maximisé .

**Conclusion :** Dans cette étude de grande taille, une interaction a été retrouvée pour des critères subjectif de contrôle de l'asthme, réalisant un modèle sous additif. Ces résultats sont à pondérer du fait d'un risque de biais élevé devant l'absence d'interaction pour deux des autres critères subjectifs et devant l'absence d'amélioration concernant les critères objectifs dans les groupes maximisés empêchant de conclure à une éventuelle interaction concernant ses paramètres. Par ailleurs, ce modèle sous additif peut être là aussi être expliqué par un « effet plafond » avec une efficacité trop importante du Montelukast, empêchant toute maximisation par hausse de l'intensité de l'effet placebo.

## **8. Rose et al. (2001): Melatonin and Sleep Qualities in Healthy Adults: Pharmacological and Expectancy Effects**

Dans cette étude en BPD en cross over, *Rose et al.* (2001) comparent 6 mg de mélatonine à un placebo en situation maximisée ou minimisée. La modification de l'information se faisant de façon orale puis écrite : les effets bénéfiques de la mélatonine sur le sommeil étaient expliqués à tous les patients puis le type de traitement (placebo ou mélatonine) était inscrit sur les pilules qu'ils prenaient chaque soir.

53 participants ont été analysés dans cette étude évaluée à risque de biais élevé devant la non concordance des résultats et le doute concernant l'aveuglement des coordinateurs analysant ces résultats.

La comparaison entre les groupes était réalisée grâce à une échelle subjective de qualité de sommeil comportant 12 questions (*Daily subjective sleep experience questionnaire : DSSEQ*).

Concernant l'item n°6 sur la fatigue avant le coucher, il existait une différence significative entre les groupes placebos maximisés et minimisés alors que cette différence n'existait pas entre les groupes traitements maximisés et minimisés.

Concernant l'item n°9 sur la continuité du sommeil, bien que les groupes maximisés présentassent une amélioration significative par rapport aux groupes minimisés, il n'existait pas de différence significative entre les groupes traitements et placebos témoignant d'une absence d'interaction.

**TABLE 4**  
**Mean Ratings and Standard Errors of Sleep Qualities as a Function of Actual (Melatonin/Placebo) and Expected (Melatonin/Placebo) Conditions**

| Question                      | Actual condition |     |         |     |         |     |         |       |
|-------------------------------|------------------|-----|---------|-----|---------|-----|---------|-------|
|                               | Mel              |     |         |     | Plc     |     |         |       |
|                               | Exp Mel          |     | Exp Plc |     | Exp Mel |     | Exp Plc |       |
|                               | M                | SE  | M       | SE  | M       | SE  | M       | SE    |
| 1. Rested upon awakening      | 6.57             | .39 | 6.38    | .37 | 6.63    | .31 | 6.81    | .37   |
| 2. Alert upon awakening       | 6.63             | .36 | 6.55    | .33 | 6.72    | .35 | 6.79    | .38   |
| 3. Energetic upon awakening   | 6.31             | .39 | 6.29    | .34 | 6.25    | .32 | 6.35    | .35   |
| 4. Refreshed upon awakening   | 6.23             | .40 | 6.13    | .36 | 6.14    | .32 | 6.42    | .37   |
| 5. Ease of falling asleep     | 8.19             | .40 | 8.13    | .44 | 8.32    | .37 | 7.71    | .40   |
| 6. Groggy/tired before sleep  | 7.31             | .41 | 7.03    | .37 | 7.01    | .47 | 6.17    | .34*  |
| 7. Ease of awakening          | 6.34             | .46 | 6.53    | .42 | 6.23    | .42 | 6.34    | .43   |
| 8. Ease of getting out of bed | 6.13             | .48 | 6.31    | .41 | 6.15    | .37 | 6.08    | .43   |
| 9. Continuity of sleep        | 7.41             | .44 | 6.50    | .43 | 6.87    | .46 | 7.15    | .45** |
| 10. Mood upon awakening       | 6.97             | .36 | 6.63    | .36 | 6.63    | .32 | 6.89    | .34   |
| 11. Depth of sleep            | 7.63             | .38 | 7.33    | .37 | 7.69    | .39 | 7.49    | .39   |
| 12. Overall quality of sleep  | 7.20             | .40 | 6.74    | .37 | 7.13    | .36 | 7.26    | .35   |

Note. Mel = melatonin. Plc = placebo. Exp = expected condition.

\*Main effect of actual condition was significant at  $p < .05$ . \*\*Main effect of expected condition was significant at  $p < .05$ .

**Conclusion :** Cette étude montre une interaction entre effet placebo et effet spécifique en faveur d'un modèle sous additif. Elle est évaluée à fort risque de biais car cette interaction est présente seulement pour un seul critère parmi douze. La faiblesse de l'effet placebo crée et le manque de puissance de l'étude peuvent probablement expliquer ces résultats.

## 9. Bergmann et al. (1994): A randomised clinical trial of the effect of informed consent on the analgesic activity of placebo and naproxen in cancer pain.

Dans cette étude en BPD en cross-over, *Bergmann et al.* (1994) comparent un AINS (500mg de Naproxène) contre un placebo en situation minimisée et neutre. L'hypothèse testée était celle d'un modèle interactif. La modification de l'effet placebo s'est faite de façon originale dans cette étude : la situation que l'on peut considérer comme neutre correspondait à des participants informés du design de l'étude et de la possibilité de recevoir un médicament placebo (schéma habituel des études cliniques, 50 % de chances de recevoir traitement ou placebo) alors que la situation minimisée correspondait à des patients non avertis du déroulement de l'étude et simplement avertis qu'il allait recevoir par un tiers extérieur du Naproxène.

Cette étude a été évaluée à risque de biais élevé quant au nombre important de perdus de vue (6/24 dans le groupe neutre) suite à l'information donnée sur le déroulement de l'étude et la possibilité de recevoir un placebo. 49 patients hospitalisés dans la même unité d'oncologie ont été analysés.

Le critère de jugement était l'auto évaluation de la douleur juste avant l'administration de l'antalgie puis à 30 min, 60 min, 120 min et 180 min après administration.

L'efficacité antalgique spécifique du naproxène était plus faible dans le groupe neutre (information donnée sur l'étude) que dans le groupe en situation minimisée (patients s'attendant à recevoir seulement du Naproxène)

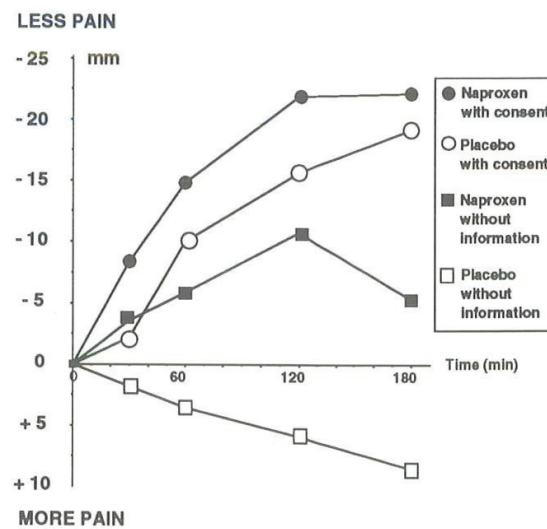


Fig. 1. Changes (mm) in 100 mm pain visual analogue scales after naproxen and after placebo in patients with ( $n = 18$ ) and without ( $n = 25$ ) information concerning the crossover placebo-controlled study (Zero is given by the pain score at time 0).

**Conclusion :** Cette étude démontre une interaction selon le modèle sous additif. Un doute subsiste sur un éventuel biais concernant le groupe recevant l'information sur l'étude car dans celui-ci, les participants ne souhaitant pas recevoir un placebo ont été exclus. Il est donc possible que la proportion de patients « placebo répondeurs » soit plus importante dans ce groupe, expliquant ainsi l'efficacité antalgique importante du placebo dans ce groupe et en conséquence, une baisse de l'efficacité antalgique spécifique du naproxène.

## 10. Van Der Molen et al. (1988): Expectancy Effects on Respiration During Lactate Infusion

Dans cette étude en BPD en cross over, Van Der Molen et al. (1988) comparent l'effet de l'injection de lactate à un placebo sur la respiration en situation minimisée ou maximisée. L'hypothèse étant que l'anxiété

favorisant l'hyperventilation et l'alcalose respiratoire, une injection de lactate (créant également de l'alcalose) devrait renforcer cette hyperventilation chez les patients anxieux. La modification de l'intensité de l'effet placebo s'est donc faite en donnant une information stressante ou apaisante.

Cette étude est évaluée à risque de biais élevé devant l'absence d'informations disponibles concernant la procédure et sur la non concordance des résultats. 13 volontaires sains ont été analysés.

Les critères de jugements étaient : la concentration alvéolaire en  $P_{CO_2}$  et la fréquence respiratoire. L'anxiété était également auto évaluée par les participants sur une EVA de 0 à 10.

Concernant l'anxiété, alors qu'il n'y avait pas de différence entre les groupes placebos minimisés et maximisés, le groupe lactate maximisé présentait une augmentation plus importante du stress que le groupe lactate minimisé.

En revanche concernant la  $P_{CO_2}$ , le placebo n'a pas créé d'hypocapnie significative, qu'elle que soit les conditions. A l'inverse, l'injection de lactate a bien créé une hypocapnie mais sans différence significative entre les conditions minimisées et maximisées. Il n'y a donc pas d'interaction retenue pour ce facteur.

Enfin, la fréquence respiratoire n'était pas modifiée de façon significative entre les groupes placebos alors qu'elle semble avoir été modifiée de façon plus importante dans le groupe lactate maximisé que dans le groupe lactate minimisé, sans que cette différence ne soit mentionnée comme significative.

**Conclusion : Cette étude à risque de biais élevé donne des arguments pour un modèle super-additif bien cette conclusion ne repose que sur une interaction significative concernant un paramètre subjectif (l'anxiété) et que l'on ne retrouve pas d'interaction significative concernant les deux paramètres objectifs.**

## **11. Kirsch et al. (1993): Do double-blind studies with informed consent yield externally valid results? An empirical test**

Dans cette étude en BPD, *Kirsch et al.* (1993) comparent la caféine en situation minimisée, neutre ou maximisée à un placebo dans les mêmes conditions. La modification de l'effet placebo se faisant classiquement par information orale en informant les participants qu'ils allaient recevoir de la caféine, ne pas en recevoir, ou qu'ils avaient une chance sur deux d'en recevoir. L'hypothèse testée est celle d'un modèle interactif.

Cette étude évaluée à risque élevé de biais quant à la multiple transformation des données et la non concordance des résultats. Elle a analysé 100 volontaires sains. Le niveau d'alerte et de stress, la tension systolique et diastolique ainsi que la fréquence cardiaque ont été recueillis à 15, 30 puis 45 min après traitement.

L'interaction entre l'effet spécifique de la caféine et l'effet placebo n'a été mise en évidence que pour le niveau de stress auto-déclaré ( $F = 3.65$   $P < 0.03$ ). Le niveau de stress était significativement plus élevé dans le groupe caféine maximisé alors qu'il n'a pas varié dans tous les autres groupes. Autrement formulé : la différence entre le groupe traitement maximisé et les groupes traitement neutre ou minimisé n'est pas la même que la différence entre les groupes placebo maximisé et les groupes placebo neutre ou minimisé.

**Conclusion : La multiple transformation des données pour permettre leurs analyses peut faire craindre un risque de biais. Par ailleurs, sur les cinq paramètres étudiés, un seul semble montrer de façon solide l'interaction entre effet spécifique et effet placebo. Avec ces réserves, cette étude donne des arguments pour un modèle super additif.**

## **12. Penick et al. (1965): Drug – set interaction : psychological and physiological effects of epinephrine under differential expectations**

Dans cette ancienne étude, *Penick et al.* (1965) testent déjà l'hypothèse d'une interaction entre effet spécifique d'un traitement et effet placebo. Ils comparent selon un modèle en BPD, 0,04 mg d'épinéphrine contre un placebo en situation maximisée ou minimisée (participants informés oralement qu'ils allaient recevoir un stimulant avec description des effets habituels de l'épinéphrine ou alors qu'ils allaient recevoir un relaxant avec également description des effets attendus).

Cette étude à fort risque de biais du fait du non aveuglement de l'expérimentateur principal, a recruté 14 participants. Le niveau de stress ressenti, la concentration en glucose et en FFA (*free fatty acids*) ainsi que la fréquence cardiaque ont été utilisés comme que critères de mesures.

Le niveau de stress ressenti a été significativement plus important dans le groupe traitement maximisé par rapport au groupe traitement minimisé alors qu'il n'a pas été modifié significativement dans les groupes placebo. Il en est de même pour la concentration en FFA et en glucose ainsi que pour la fréquence cardiaque qui semblent avoir augmentées de façon significative dans le groupe traitement maximisé alors qu'elles n'ont été que peu ou pas modifiées dans le groupe placebo maximisé.

**Conclusion : Cette étude de petite taille à haut risque de biais donne des arguments pour un modèle super additif.**

### 13. Uhlenhuth et al. (1959): The symptomatic relief of anxiety with meprobamate, phenobarbital and placebo

Dans cette étude que l'on peut considérer en BPD et cross over, *Uhlenhuth et al.* (1959) testent l'hypothèse d'un modèle interactif. 400mg de Méprobamate, 16 mg de phénobarbital et un placebo ont été comparés en situation neutre ou maximisée. La modification de l'intensité de l'effet placebo était effectuée par l'attitude des psychiatres : Neutre pour le 1<sup>er</sup> qui déclarait s'attendre à une action similaire des traitements et plutôt positive et motivante pour le 2<sup>ème</sup> qui déclarait s'attendre à un effet plus important du méprobamate.

Cette étude est évaluée à haut risque de biais car bien qu'elle ait été conduite en double aveugle pour les psychiatres, il n'est pas rapporté d'informations concernant l'aveuglement des expérimentateurs rapportant les résultats.

52 patients souffrant de trouble psychiatrique et de symptômes d'anxiété ont été inclus dans cette étude.

Les critères de jugements afin de comparer les groupes ont été : l'autoévaluation des troubles par les patients (mieux, identique ou moins bien), L'évaluation par le psychiatre et une liste de 45 symptômes.

Concernant l'amélioration ressentie par les patients, aucune différence significative n'a été retrouvée entre les traitements pour le 1<sup>er</sup> psychiatre. En revanche, le méprobamate et le phénobarbital ont été significativement plus efficace par rapport au placebo chez le 2<sup>ème</sup> psychiatre.

Il en a été de même concernant l'évaluation de l'amélioration par les psychiatres et concernant la liste de symptômes (sans que l'on ne dispose de précisions sur cette modification).

TABLE 3  
NUMBER OF PATIENTS IMPROVED AND UNIMPROVED IN EACH DOCTOR'S GROUP  
AFTER 2 WEEKS OF TREATMENT WITH EACH AGENT

|               |               | Improved | Unimproved | Total | p*  |
|---------------|---------------|----------|------------|-------|-----|
| DR. A'S GROUP | Meprobamate   | 15       | 11         | 26    | —   |
|               | Phenobarbital | 18       | 8          | 26    | —   |
|               | Placebo       | 16       | 10         | 26    | —   |
| DR. B'S GROUP | Meprobamate   | 22       | 4          | 26    | .01 |
|               | Phenobarbital | 19       | 7          | 26    | .03 |
|               | Placebo       | 17       | 9          | 26    | —   |

\* p values for Dixon-Mood sign test for paired observations.

**Conclusion : Cette étude à fort risque de biais montre une interaction significative entre effet placebo et effet spécifique qui semble super-additive.**

## 14. Uhlenhuth et al. (1966) : Drug, Doctor's Verbal Attitude and Clinic Setting in the Symptomatic Response to Pharmacotherapy

Dans cette étude en BPD, *Uhlenhuth et al.* (1966) testent l'hypothèse d'un modèle interactif.

1600 mg de Méprobamate en situation maximisée ou neutre a été comparé à un placebo dans les mêmes conditions. La modification de l'effet placebo se faisant par l'attitude du praticien dispensant les traitements (enthousiaste et positif quant au traitement administré dans la situation maximisée et plus réservé dans la situation neutre).

Cette étude est évaluée à fort risque de biais devant le nombre important de perdu de vues, les résultats non concordants sur les différentes échelles de mesures utilisées et la rupture du double aveugle par les expérimentateurs. 138 patients adressés dans 3 cliniques psychiatriques ont été analysés.

Plusieurs échelles de mesures ont été utilisées comme critère de jugement : SCL score (*Patient's symptoms check list*), TS score (*patient's target symptoms*), ANX score (*Patient's anxiety scale*), DEPR (*patient's depression scale*), *patient's global rating of change*.

Concernant le TS score, il semble exister une interaction (bien qu'elle ne soit pas mentionnée comme significative par les auteurs) avec une inversion de l'effet du placebo et du méprobamate en fonction de la situation. De même, une interaction semble retrouvée sur la *patient's global rating of change*.

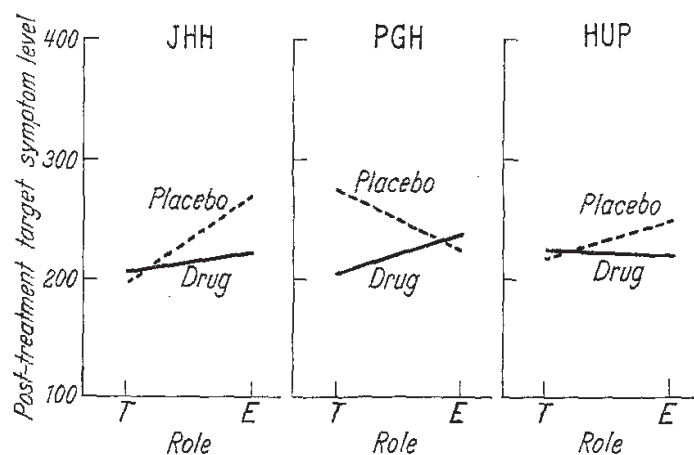


Fig. 3. Target symptom scores for patients at each clinic after 2 weeks under each treatment condition scores adjusted for initial level

**Conclusion : Devant le risque de biais important de cette étude, la conclusion des auteurs quant à un effet interactif semble limitée.**

## 15. Levine et al. (1984): Influence of the method of drug administration on analgesic response

Dans cette étude en BPD en ouvert et en aveugle, *Levine et al.* (1984) testent l'hypothèse d'un effet placebo indépendant du mode d'administration.

Un antagoniste morphinique (10 mg de naloxone) a été comparé à l'administration d'un placebo en situation minimisée (injection cachée), neutre (injection par une machine préprogrammée) et maximisée (injection en ouvert).

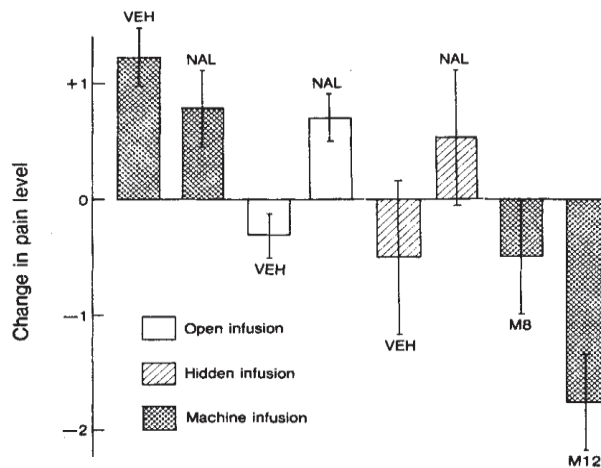
Cette étude est évaluée à fort risque de biais quant aux manques d'informations concernant la procédure. 96 patients ayant subi une extraction dentaire ont été analysés dans cette étude.

Le critère de jugement principal était l'auto-évaluation de la douleur 50 min après l'administration du traitement.

Une interaction significative a été retrouvée entre le mode d'administration et le traitement administré :  $(F(1,44) = 8,07 \text{ p} < 0,01)$

Alors qu'il n'existait pas de différence significative entre la Naloxone et le placebo en situation neutre (injection par une machine préprogrammée) avec une augmentation de la douleur similaire dans les deux groupes, une différence significative existait entre ces deux traitements en situation maximisée (injection en ouvert) et en situation minimisée (injection en aveugle) avec une diminution significative de la douleur dans le groupe placebo.





**Fig. 1** Changes in pain intensity (mean  $\pm$  s.e.) 50 min after the administration of morphine (M), vehicle (VEH) or naloxone (NAL), as compared with pretreatment baseline. Pain was measured with a 10-cm visual-analogue scale<sup>10,11</sup> every 20 min after surgery. The position of the mark, in millimetres, provided the pain measure. The three methods of administration were open, 'hidden' and machine infusion. Pretreatment baseline pain intensities were: naloxone, open 4.9, hidden 5.8 and machine 6.1; vehicle, open 6.5, hidden 6.0 and machine 6.2; and morphine (machine only) 8 mg (M8) 6.2, and 12 mg (M12) 5.2. There were 12 patients in each group.

**Conclusion :** Cette étude à fort risque de biais, retrouve une interaction entre effet spécifique et effet placebo avec semble-t-il, une inversion de l'activité du placebo en fonction du mode d'administration.

## 16. Mitchell et al. (1996): Interaction of expectancy and the pharmacological effects of d-amphetamine: subjective effects and self-administration

Dans cette étude en BPD, *Mitchell et al.* (1996) comparent l'activité de 15 mg de D-amphétamine (AMP) contre un placebo en situation maximisée ou minimisée. Un des objectifs de cette étude était de démontrer l'interaction entre l'effet spécifique de l'AMP et l'effet placebo. Un objectif secondaire était de déterminer l'impact de l'information délivrée concernant le choix ultérieur des traitements. L'intensité de l'effet placebo a été modifiée par l'information donnée sur le traitement administré.

Cette étude est évaluée à fort risque de biais du fait d'une rupture de l'aveuglement chez les participants et la multitude d'échelles de mesures utilisé. 40 volontaires sains ont été analysés.

Plusieurs échelles d'auto-évaluation ont été utilisées afin de déterminer les effets des traitements reçus : une échelle simplifiée ARCI mesurant les effets des drogues, la *DEQ scale* mesurant le ressenti et la sensation et dix échelles dérivées de la liste POMS pour former des nouvelles échelles évaluant l'anxiété, l'agressivité, la confusion, la dépression, la fatigue, l'éveil, la vigueur, l'allégresse et la convivialité.

Une interaction significative entre l'effet placebo et l'activité de l'AMP a été retrouvée pour 2 échelles dérivées de la liste POMS : l'éveil et l'anxiété : anxiété [ExpectancyxDrug:  $F(1, 36)=7.24, P<0.05$ ] éveil :  $F(1, 36)=5.99, P<0.05$ ].

Un effet significatif de l'information délivrée a également été retrouvé concernant les mesures de l'échelle de ressenti (DEQ scale) mais sans interaction entre l'effet de l'AMP et l'effet placebo.

**Conclusion : Cette étude de petite taille à fort risque de biais ne met en évidence une interaction entre effet spécifique et effet placebo que pour quelques paramètres étudiés. L'effet placebo créé étant faible, elle n'apporte pas d'argument en faveur ou défaveur d'un modèle interactif.**

## **17. Kam-Hansen et al. (2014): Labeling of Medication and Placebo Alters the Outcome of Episodic Migraine Attacks**

*Kam-Hansen et al.* (2014) ont étudié dans ce BPD l'évaluation de la douleur d'une crise migraineuse après traitement par Maxalt (Razatriptan) ou placebo, en situation maximisée (patients avertis qu'ils prenaient un antidouleur), minimisée (patients avertis qu'ils prenaient un traitement dénué de substance active) ou en situation neutre (comme dans les ECR classiques : patients avertis qu'ils avaient 50 % de chance de recevoir un traitement actif ou un placebo). Dans 2 situations sur 6, les patients étaient donc induits en erreur concernant le traitement qu'ils allaient prendre (placebo au lieu du maxalt et maxalt au lieu du placebo).

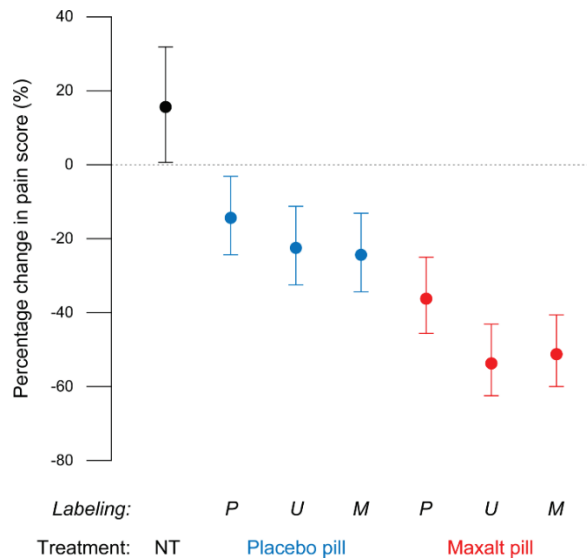
L'hypothèse testée était que l'effet du traitement et du placebo augmente proportionnellement avec l'intensité de l'effet placebo (modèle additif). Mais les auteurs ont testé également l'hypothèse d'une augmentation différente entre les groupes traitements et placebo (modèle interactif).

Cette étude incluant 66 participants pour 459 épisodes de migraine documentés est évaluée à faible risque de biais.

Le critère de jugement principal était le pourcentage de changement concernant l'autoévaluation de la douleur 2h après le pic douloureux.

Le critère de jugement secondaire était le pourcentage de sujet sans douleurs (intensité de douleur = 0 sur l'échelle de douleur) 2,5 h après le pic d'intensité douloureuse.

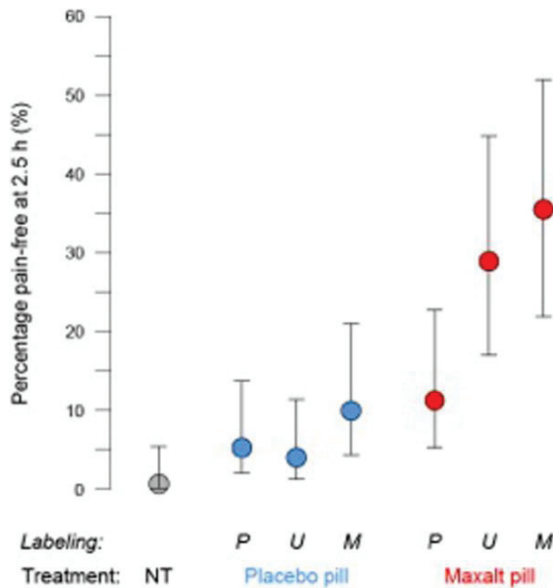
Concernant le critère de jugement principal : pas d'interaction retrouvée entre la variation de l'effet placebo et le traitement donné. En revanche, on note qu'il n'y a plus de différence significative entre le placebo présenté comme le Maxalt et le Maxalt présenté comme le placebo. (36,1% contre 24,6 %)



Concernant le critère de jugement secondaire, il n'existe pas non plus d'interaction significative entre l'effet placebo et l'effet du Maxalt.

Pourtant l'efficacité du Maxalt par rapport au placebo semble être dépendante de l'information donnée : 9% dans la condition minimisée contre 27 % en situation neutre et 25 % en situation maximisée. Cette interaction semble se faire au dépend d'une baisse d'activité du Maxalt plutôt qu'une hausse de l'efficacité du placebo

On note également qu'il n'y a plus de différence significative entre le placebo présenté comme le Maxalt et le Maxalt présenté comme le placebo. (14,6 % contre 7,7 %).



**Conclusion :** Cette étude de bonne qualité montre un effet additif entre l'effet placebo et l'activité spécifique du médicament. Même si l'analyse détaillée semble montrer que cet effet est bien additif lorsque l'on maximise l'effet placebo, il semble interactif lorsque l'on minimise cet effet. Cette interaction "sous additive" apparait lorsque l'on minimise l'effet placebo. Cette différence semble plutôt liée à une baisse de l'efficacité du Maxalt plutôt qu'une baisse de l'effet placebo.

## 18. Butcher and al. (2012): Sex differences in analgesic response to ibuprofen are influenced by expectancy: A randomized, crossover, balanced placebo-designed study

*Butcher and al.* (2012) comparent dans ce BPD l'activité antalgique d'un AINS (Ibuprofène) contre un placebo en situation minimisée ou maximisée. L'hypothèse testée étant celle d'une variation de l'effet placebo en fonction du sexe. La modification de l'effet placebo s'est faite par l'information donnée sur le traitement administré.

La douleur a été expérimentalement induite par stimulus électrique. Elle a ensuite été auto évaluée sur une EVA. Une mesure du seuil de douleur ainsi que de sa tolérance ont également été effectuée.

Cette étude évaluée à faible risque de biais a randomisé 20 patients (10 hommes et 10 femmes).

Aucune activité antalgique de l'ibuprofène ou du placebo n'a pu être mise en évidence dans le groupe des femmes. De même aucune activité antalgique significative de l'ibuprofène ou du placebo n'a été mise en évidence dans le groupe des hommes dans la situation minimisée. En revanche une activité antalgique significative du placebo et de l'ibuprofène a été retrouvée en situation maximisée chez les hommes.

**Conclusion : L'absence d'effet significatif des traitements par AINS et placebo ne permet pas de comparer les différentes situations d'effet placebo. Cette étude de petite taille ne permet donc pas de conclure quant à un modèle interactif ou additif.**

## **19. Flaten et Al. (2004): Stimulant and relaxant drugs combined with stimulant and relaxant information: a study of active placebo**

Dans cette étude en BPD, *Flaten et al.* (2004), testent l'hypothèse d'une interaction entre effet placebo et effet spécifique au sein d'un modèle super additif. L'hypothèse testée était que l'effet placebo est plus important lorsque l'on reçoit un traitement actif que lors de l'administration d'un placebo.

Pour tester cette hypothèse, 700 mg d'un beta bloquant (Carisoprodol) ont été administrés en situation neutre, maximisée (information orale qu'un traitement relaxant allait être administré) ou minimisée (information orale qu'un traitement stimulant allait être administré) de même que 400 mg de caféine en situation neutre, maximisée ou minimisée et qu'un placebo ( lactose) en situation neutre, minimisée ou maximisée.

Cette étude est évaluée à faible risque de biais : malgré la multitude d'échelles de mesures utilisée, les résultats sont concordants entre eux. 94 volontaires sains ont été randomisés.

Plusieurs mesures ont été enregistrées dans chaque groupe : le réflexe de clignement des yeux, l'auto évaluation du niveau d'alerte et de calme, la conductance de la peau, le rythme cardiaque, la tension artérielle, les concentrations plasmatiques en caféine, en carisoprodol et en catécholamine.

Pour toutes ces mesures, aucune modification significative n'a pu être mise en évidence entre les différentes conditions d'informations empêchant dès lors toutes comparaisons. Le faible effet placebo généré par l'information dans cette étude pourrait être dû, selon les auteurs, à 3 raisons : le trop grand nombre de mesures effectuées, le manque de relation soignant/participants et la bonne santé des participants (l'effet placebo fonctionnant mieux chez des sujets atteint de pathologie).

**Conclusion : La faiblesse de l'effet placebo généré n'a pas permis de générer une variation suffisamment importante de l'effet placebo empêchant de tester l'hypothèse initiale.**

## **20. Kemeny et al. (2007): Placebo response in asthma: A robust and objective phenomenon**

Dans cette étude en BPD et cross over, Kemeny et al. (2007) comparent un béta 2 mimétique (50 ug de Salmeterol) contre un placebo en situation maximisée ou neutre. Plusieurs hypothèses sont formulées dans cette étude : la présence d'un effet placebo dans l'asthme, sa modification dépendante des attentes préexistantes des patients ou dépendantes de la relation médecin-malade.

La modification de l'effet placebo s'est faite par information orale.

55 participants ont été inclus dans cette étude évaluée à faible risque de biais.

Le critère de jugement principal était la concentration de Métacholine nécessaire pour induire une baisse de 20 % de la VEMS.

Aucun effet significatif n'a été retrouvé dans les groupes maximisés par rapport aux groupes neutres empêchant des lors toute conclusion.

**Conclusion : Etude de petite taille à faible risque de biais n'ayant pas réussi à faire varier suffisamment l'effet placebo pour permettre une comparaison.**

## **21. Aslaksen et al. (2015): Opposite effects of the same drug: reversal of topical analgesia by nocebo information**

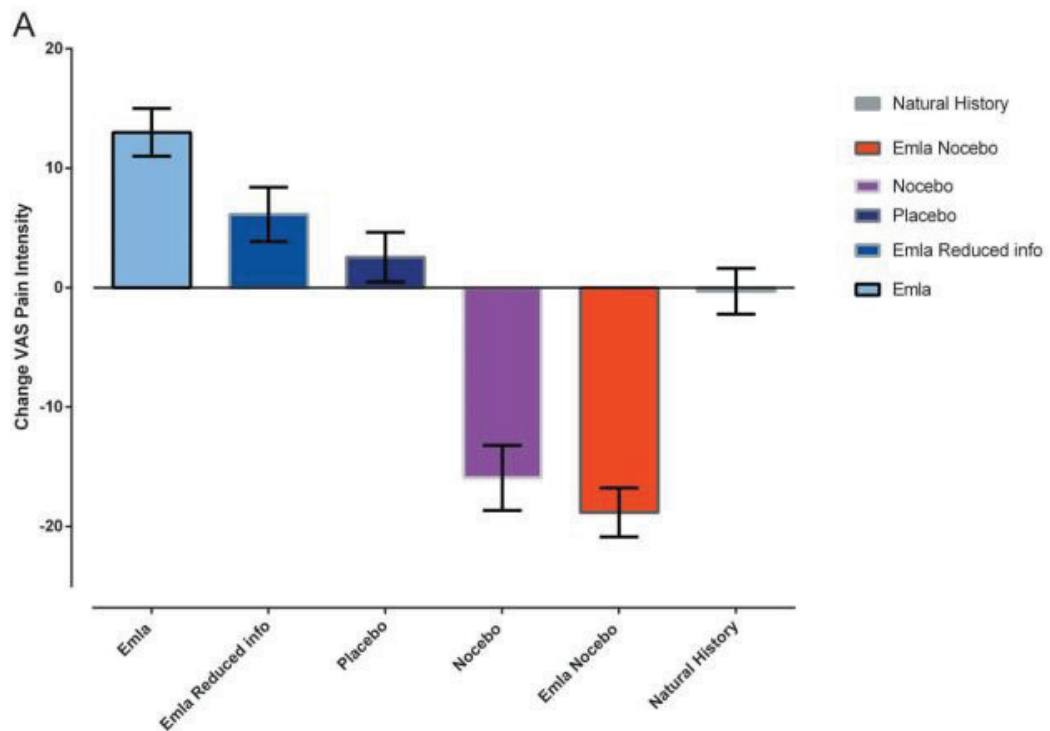
*Aslaksen et al.* (2015) comparent dans cette étude en BPD l'activité antalgique d'une crème anesthésique (EMLA) contre une crème placebo en situation maximisée ou minimisée. L'hypothèse testée était un modèle interactif avec une inversion des effets d'un traitement via l'information donnée. L'information délivrée afin de maximiser l'activité du traitement était qu'une crème antidouleur allait être appliquée alors que dans la situation minimisée, les participants étaient avertis qu'une crème exacerbant les douleurs allait être appliquée.

Cette étude incluant 142 volontaires a été évaluée à risque de biais intermédiaire quant au doute sur le maintien du double aveugle.

La douleur provoquée artificiellement par chaleur était ensuite auto évaluée par EVA. Le stress et la TA était également évalués.

L'information délivrée a bien modifié l'évaluation de la douleur puisque qu'elle était significativement plus importante dans le groupe placebo minimisé (appelé groupe nocebo) et dans le groupe Emla minimisé (appelé groupe Emla nocebo). Cette information à même inversée l'activité de la crème Emla qui est passée d'une activité antalgique à hyperalgique en fonction de l'information délivrée.

Il semble exister une interaction entre l'effet placebo et l'activité antalgique de la crème emla avec une douleur qui semble augmentée de façon plus importante dans le groupe emla nocebo que dans le groupe nocebo mais cette interaction est non significative.



**Conclusion :** Bien que cette étude ne démontre pas d'interaction significative entre effet placebo et activité spécifique, elle démontre que l'activité de la crème antalgique Emla peut être inversée pour devenir hyperalgique en délivrant une information nocebo. Cette conclusion est à prendre avec précaution compte tenu des doutes subsistant sur la validité méthodologique de cette étude.

## 22. Atlas et al. (2012) : Dissociable Influences of Opiates and Expectations on Pain

Dans cette étude en BPD avec injection en ouvert ou en aveugle, *Atlas et al.* (2012) testent l'injection d'un antalgique opioïde (remifentanil 0,04 ug/kg/min) contre un placebo en situation minimisée ou maximisée via l'information que le traitement antalgique était injecté ou non. L'hypothèse testée étant une interaction entre l'effet placebo et l'effet du traitement.

La douleur était auto évaluée après un stimulus douloureux thermique sur une EVA, 14 participants ont été analysés dans cette étude évaluée à risque de biais intermédiaire, du fait notamment d'un doute quant à la connaissance des groupes de randomisation par les expérimentateurs.

Bien que le Remifentanil, de même que l'information qu'un traitement antalgique était administré, réduisaient de façon significative la douleur, aucune interaction n'a pu être démontrée : Interaction remifentanil/effet placebo ( $t(13) = -0.04, p > 0.90$ ).

Secondairement une deuxième étude a été effectuée avec une analyse par IRM cérébrale des participants afin de rechercher une éventuelle interaction. Mais là encore, aucune interaction significative n'a pu être mise en évidence entre le Remifentanil et l'effet placebo, avec des zones d'activation cérébrale différente entre l'effet placebo et le traitement opioïde.

**Conclusion : Les auteurs de cette étude de petite taille à risque intermédiaire de biais concluent à une absence d'interaction entre effet placebo et effet spécifique. Cela conforte plutôt l'idée d'un modèle additif, bien qu'un manque de puissance de l'étude puisse également être invoqué.**

## 23. Brandwhaite et al. (1981): Analgesic effects of branding in treatment of headaches

Dans cette étude en BPD classique, *Brandwhaite et al.* (1981) comparent l'activité antalgique de 325 mg d'aspirine contre un placebo dans des situations minimisées ou maximisées en intensité d'effet placebo. L'originalité cette étude réside dans la manière de modifier l'intensité de l'effet placebo : les participantes étaient averties qu'elles recevaient soit une marque connue d'aspirine soit un générique, avec l'hypothèse que l'intensité de l'effet placebo serait plus importante en cas de marque connue d'antalgique.

Cette étude évaluée à risque élevé de biais devant l'absence d'informations disponibles sur plusieurs critères de biais, a analysée 835 femmes déclarant consommer au moins 1 fois par mois un antalgique pour des



céphalées. L'efficacité antalgique 30 min et 1 h après des céphalées survenant à domicile a été auto-évaluée par une échelle comportant 6 points d'intensité douloureuse (douleur majorée, douleur similaire, douleur un peu soulagée, moyennement soulagée, considérablement soulagée, complètement soulagée).

Bien que l'effet antalgique était significativement plus important dans les groupes ayant reçu la « marque » d'aspirine indiquant une hausse de l'effet placebo et bien que cette hausse semble plus importante dans le groupe placebo maximisé (groupe placebo labélisé « marque », douleur améliorée en moyenne de 0,4 ) que dans le groupe traitement maximisé ( groupe aspirine labélisé « marque », douleur améliorée en moyenne de 0,22) cette différence ne semble pas significative.

**Conclusion : Cette étude de qualité méthodologique incertaine mais de grande taille, semble donnée des arguments pour un modèle additif.**

## **24. De Craen et al. (2001): Impact of Experimentally-Induced Expectancy on the Analgesic Efficacy of Tramadol in Chronic Pain Patients: A 2\*2 Factorial, Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Trial**

*De Craen et al. (2001)* ont essayé de mettre en évidence une interaction entre l'effet spécifique d'un antalgique et l'effet placebo en comparant l'efficacité antalgique de 50 mg de Tramadol à un placebo en situation minimisée, neutre ou maximisée. La modification de l'effet placebo se faisant via une information écrite positive ou neutre remise au patient en même temps que l'administration du traitement.

Malgré 112 patients randomisés, cette étude a été évaluée à fort risque de biais avec une rupture du double aveugle, des groupes non comparables initialement pour un paramètre pouvant compromettre les résultats et un manque de puissance. Ces biais étant clairement reconnus par les auteurs.

Le critère de jugement principal était la réduction de la douleur sur une EVA par auto-évaluation. Cette douleur était évaluée à intervalle régulier et comparée pour chaque mesure à la valeur de référence. La somme de ces différences à 1 h d'intervalle a été retenu comme critère d'évaluation principal.

Cependant, aucun effet statistiquement significatif n'a pas être mise en évidence que ce soit pour le Tramadol ou le placebo. Ce manque d'efficacité du Tramadol est du probablement à la population de douloureux chronique sélectionnée pour cette étude, chez laquelle une dose unique de 50 mg de Tramadol n'a pas eu d'effet antalgique.

Ce manque d'efficacité du Tramadol et du placebo empêche donc de conclure sur une éventuelle interaction entre effet spécifique et effet placebo.

**Conclusion : Etude à fort risque de biais n'ayant pas réussi à mettre en évidence un effet du traitement ou du placebo, empêchant toute conclusion quant à une éventuelle interaction.**

## **25. Flaten et Al. (1999): Drug-Related Information Generates Placebo and Nocebo Responses That Modify the Drug Response**

Dans cette étude en BPD, *Flaten et al.* (1999), testent l'interaction entre 525 mg d'un beta bloquant (Carisoprodol) et un placebo (lactose) administré en situation neutre, maximisée (information orale qu'un traitement relaxant allait être administré) ou minimisée (information orale qu'un traitement stimulant allait être administré). L'hypothèse testée était une modification de l'effet du traitement en fonction de l'information délivrée.

Cette étude est évaluée à fort risque de biais devant les multiples critères de jugements et la conclusion sur seulement l'un d'entre eux. Elle a randomisé 66 volontaires sains.

Plusieurs mesures ont été enregistrées dans chaque groupe : le réflexe de clignement des yeux, la conductance de la peau, l'auto évaluation du niveau de stress et d'endormissement. Les concentrations plasmatiques en Carisoprodol ont également été recueillies

Les concentrations en Carisoprodol ont été corrélées à l'information donnée avec une concentration significativement plus élevée dans le groupe recevant l'information qu'un traitement relaxant allait être administré.

Le stress ressenti a en revanche été plus important dans les groupes recevant l'information qu'une drogue stimulante allait être administrée, que cela soit pour le placebo ou pour le Carisoprodol. L'information délivrée à donc inversée l'action relaxante du Carisoprodol.

Cependant, aucune interaction n'a pu être mise en évidence concernant ses différents critères d'évaluation.

**Conclusion : Cette étude n'apporte pas d'argument pour ou contre un modèle interactif devant le trop faible effet placebo généré par l'information donnée. Elle met cependant en évidence l'impact des informations délivrées au patients, pouvant aller jusqu'à inverser l'action présumée d'un traitement avec dans ce cas, un traitement relaxant qui devient stressant. Cette étude apporte par ailleurs une explication pharmacologique possible à l'action de l'effet placebo avec une modification significative des concentrations médicamenteuse en fonction de l'information délivrée.**

## **26. Bjorkedal et al. (2011): Interaction between expectancies and drug effects: an experimental investigation of placebo analgesia with caffeine as an active placebo**

Dans ce BPD, *Bjorkedal et al.* (2011) testent l'hypothèse que les effets secondaires d'un traitement peuvent en augmenter l'efficacité en majorant l'effet placebo de ce traitement. De la caféine en situation maximisée ou minimisée a été comparée à un placebo dans les mêmes situations. L'information donnée était l'administration ou non d'un puissant antidouleur. L'hypothèse étant que les effets de la caféine perçus par les sujets devaient les conforter dans le fait qu'ils reçoivent bien un antidouleur.

Cette étude est évaluée à fort risque de biais du fait d'analyses en sous-groupe et partielle des résultats non prévus initialement. 20 sujets ont été randomisés entre les groupes placebo ou caféine.

L'éveil, le stress, la douleur, les attentes et les potentiels évoqués au laser ont été mesurés.

On ne retrouve pas d'effet significatif de l'information concernant l'éveil, le stress, la douleur et les potentiels évoqués de façon globale.

On retrouve en revanche un effet de l'information sur les potentiels évoqués dans une analyse en sous-groupe et sur les hommes.

**Conclusion : Etude de petite taille à fort risque de biais ne mettant pas en évidence une modification des paramètres mesurés après maximisation ou minimisation de l'effet placebo quel que soit le traitement attribué, empêchant dès lors toute conclusion concernant une éventuelle interaction entre effet placebo et effet spécifique.**

## **27. Ross et al (1962): Drugs and placebos: a model design**

Dans cette étude en BPD, *Ross et al.* (1962) testent l'hypothèse d'un modèle interactif. 10 mg de D-amphétamine en situation neutre ou minimisé ont été comparés à un placebo dans les mêmes conditions. La modification de l'effet placebo étant effectuée par une administration en aveugle, en diluant la d-amphétamine dans du jus d'orange.

Cette étude a été évaluée à fort risque de biais quant à l'absence d'information disponible sur la procédure de randomisation et de maintien du double aveugle. 80 Volontaires sains ont été répartis dans les 4 groupes.

Le critère de jugement principal était l'amélioration de l'humeur, évaluée par la « *Clyde Mood Scale* », échelle regroupant 6 paramètres. Des tests de performances ont également été utilisés pour comparer les groupes (*tapping task* et *H-Bar test*)

Bien que l'effet de la D-amphétamine sur le moral semble être inversée en fonction de sa situation neutre ou minimisée, il n'est pas rapporté de différence significative entre les groupes. Une tendance similaire est notée pour les tests de performances.

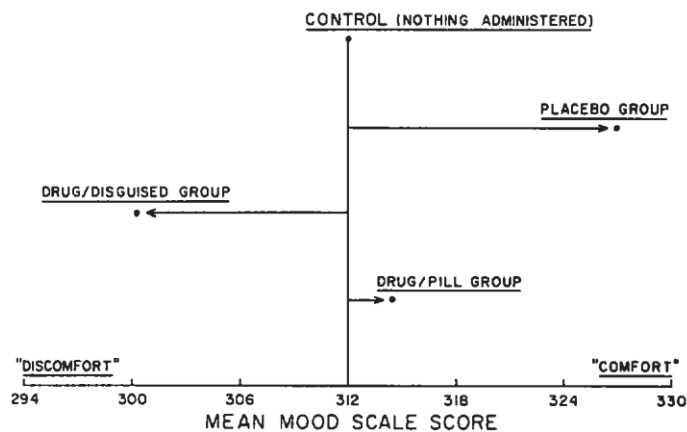


FIG. 2. The specific effects on mood of each of the experimental conditions

**Conclusion :** Cette étude ne met pas en évidence d'interaction significative entre l'effet placebo et l'effet spécifique de la D-amphétamine bien qu'il soit difficile de conclure devant le risque de biais important et le manque d'information concernant cette expérimentation.

## 28. Lyderly et al. (1964): Drugs and placebos: effects of instructions upon performance and mood under amphetamine sulphate and chloral hydrate with younger subjects

Cette étude fait suite à celle réalisée par *Ross et al.* en 1962. *Lyderly et al.* (1964) renouvelle l'expérience précédente lors de deux expérimentations.

La première réalisée en BPD, étudiait 10 mg d'amphétamine et 5g d'hydrate de chloral (sédatif retiré du marché en France dans les années 2000 pour un rapport bénéfice/risque défavorable) contre placebo dans des situations minimisées, neutre ou maximisées en. L'hypothèse testée étant celle d'un modèle interactif. Des

instructions sur l'effet attendu des traitements étaient données de façon appropriées (condition maximisée) inappropriées (condition minimisée) ou n'étaient pas données (condition neutre).

Cette étude a été évaluée à fort risque de biais devant le manque d'information disponible et la conclusion sur seulement un critère subjectif. 90 vétérans Américains ont été analysés (âge moyen 61 ans).

Les critères étaient les mêmes que lors de l'expérimentation précédente (humeur : *Clyde Mood Scale* et test de performance : *tapping task* et *H-Bar test*)).

Il n'est pas rapporté d'interaction concernant les performances motrices, A l'inverse l'humeur a été modifiée significativement dans les groupes recevant des traitements actifs. (Amphétamine ou hydrate de chloral).

La deuxième expérimentation est une copie conforme de la précédente dans son design et dans les traitements utilisés en dehors du fait qu'elle a inclus 90 hommes jeunes employés dans un centre pour vétérans (âge moyen de 31 ans). Cette étude n'a en revanche retrouvé aucune différence significative.

**Conclusion : Ces deux études successives sont considérées comme négatives devant l'interaction observée pour seulement un critère subjectif (l'humeur) sur la première expérimentation et l'absence de différences significatives pour la 2<sup>ème</sup> expérimentation, sans savoir s'il s'agit pour cette dernière, d'un manque d'effet placebo ou bien d'un modèle additif.**

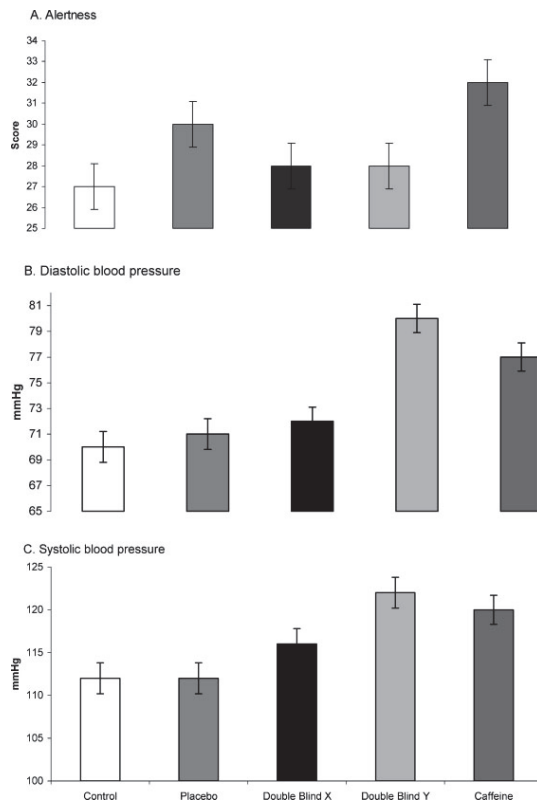
## **29. Walach et al. (2009): Does the presence of a pharmacological substance alter the placebo effect?—results of two experimental studies using the placebo-caffeine paradigm**

Dans cette étude *Walach et al.* (2009) formulent l'hypothèse que la présence d'une substance pharmacologiquement active dans un essai clinique modifie le taux de réponse au placebo par un mécanisme de « corrélation non locale avec la réponse au traitement », appelé par les auteurs " *non-classical placebo effect*".

Deux expérimentations indépendantes utilisant la caféine sont ainsi constituées afin de tester cette hypothèse mais elles n'ont pas pu mettre en évidence cet effet.

En revanche, les caractéristiques de la 2<sup>ème</sup> expérience permettent de tester l'hypothèse d'un modèle interactif en étudiant l'effet de la caféine contre placebo en situation neutre (50 % de chance de recevoir l'un ou l'autre des traitements) et en situation maximisée (patients avertis qu'ils allaient recevoir de la caféine)

75 patients participent à cette 2ème expérience, évaluée à risque de biais élevé devant des résultats non concordants. De multiples données ont été utilisées avec des mesures de paramètres objectifs : tension artérielle systolique (TAS), tension artérielle diastolique (TAD) fréquence cardiaque, temps de réaction et des mesures de paramètres subjectifs : le calme, l'humeur et l'état d'alerte.



- Pour la TAD : différence significative entre les groupe x et y (  $d = 1,91$  ) et différence significative entre groupe caféine et placebo (  $d = 1,26$  ). La taille de l'effet semble donc modifiée.

- Pour la TAS : différence significative entre groupe x et y (  $d = 1,43$  ) et différence significative entre la groupe caféine et le groupe placebo (  $d = 1,27$  ). La taille de l'effet semble donc modifiée également.

Pour ces 2 paramètres, l'effet semble similaire pour les groupes ayant reçu le placebo mais en revanche l'effet semble différent pour les groupes ayant reçu la caféine avec une baisse de son efficacité dans le groupe caféine prescrit en ouvert sans que l'on puisse savoir si cette modification de la taille des effets est significative.

- Pour l'état d'alerte : il n'existe en revanche pas de différence significative rapporté entre les groupes x et y et pas de différence significative rapportée entre les groupes caféine et placebo.

- Pas de différence non plus entre les groupes pour le battement cardiaque, ni pour le temps de réaction ni pour les autres paramètres subjectifs comme l'humeur et le calme.

**Conclusion :** Les auteurs reconnaissent un effet placebo trop limité pour pouvoir l'analyser convenablement, peu de différences significatives entre les groupes ont pu être mise en évidence. Un manque de puissance est allégué par les auteurs, dû à l'action encore incertaine et difficilement prévisible de la caféine. L'analyse de la deuxième expérience montre plutôt une tendance pour un modèle sous additif sur un paramètre objectif (tension artérielle).

### **30. Mathews et al. (1983): Psychological and hormonal factors in the treatment of female sexual dysfunction**

Dans cette étude en BPD, *Mathews et al.* (1983) étudient l'interaction entre la Testostérone et un placebo en fonction de la fréquence d'administration (hebdomadaire ou mensuelle) et le nombre de thérapeute présent.

Cette étude est évaluée fort risque de biais devant notamment une analyse en sous-groupe par manque de donné. 48 couples se plaignant de troubles sexuels ont été analysés.

Le critère de jugement était l'amélioration des symptômes (9 items au total) évaluée par un expérimentateur extérieur après la fin du traitement ainsi que par les couples eux même, à la fin du traitement et 6 mois plus tard.

Concernant l'évaluation par l'expérimentateur extérieur, une seule interaction a été constatée concernant la fréquence d'administration ne permettant pas selon les auteurs à la conclusion d'une interaction.

De même, concernant l'auto évaluation de leur relation par les couples, une seule interaction semble apparaitre concernant la fréquence d'administration, cette analyse semblant biaisé par le manque de données.

**Conclusion :** Cette étude à fort risque de biais ne retrouve pas d'argument ni pour un modèle additif, ni pour un modèle interactif.

### **31. Rutherford et al. (2014): Clinic Visits in Late Life Depression Trials: Effects on Signal Detection and Therapeutic Outcome**

Bien qu'il s'agisse d'une méta analyse et que nous ne l'ayons pas incluse à ce titre dans notre analyse, les résultats de cette étude sont intéressants à rapporter. L'hypothèse des auteurs étant que le nombre de visite de suivi dans les essais cliniques sur les antidépresseurs influence différemment la réponse au traitement et au placebo.

*Rutherford et al. (2014)* (55) ont ainsi sélectionné et analysé 19 études évaluant un traitement antidépresseur versus placebo ou un traitement antidépresseur de référence. 3555 participants ont été inclus. Du fait de l'hétérogénéité des études (34 traitements différents, comparaison à un placebo ou à un traitement actif, critères d'évaluations etc...) Seules certains critères d'évaluation ont été choisis afin de permettre leur comparaison. Parallèlement, le nombre de visite de suivi a été collecté pour chaque études.

Les résultats montrent effectivement une interaction significative entre le nombre de visite et le traitement administré (placebo ou traitement actif : OR 0.89,  $t = -2.186$ ,  $df = 36$ ,  $p = 0.035$ ) tel que chaque visite supplémentaire augmente de façon significative la réponse dans les groupes placebo d'environ 2,5 % alors que la réponse dans les groupes recevant un traitement actif n'est pas modifiée de façon significative.

**Conclusion : Cette méta analyse, dont les résultats sont à prendre avec précaution du fait de l'hétérogénéité des études incluses, montre que le nombre de visite de suivi dans l'évaluation des traitements antidépresseurs augmente significativement la réponse dans les groupes placebo contrairement aux groupes recevant un traitement actif. Cela oriente vers un modèle interactif sous additif.**



## ANNEXE 3 : Echelle de risque de biais

Exemple de l'échelle de risque de biais utilisée pour évaluer l'étude Hammami et al. (2010) (22) d'après l'échelle de risque de biais de la cochrane (Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials RoB2.0)

### Domain 1: Risk of bias arising from the randomization process

| Signalling questions   | Description  | Response options |
|--|--|------------------|
| 1.1 Was the allocation sequence random?  | The randomization schedule was generated by one of the authors (MMH) using a program available on-line <a href="http://www.randomization.com">http://www.randomization.com</a> .     | <u>Y</u>         |
| 1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?  |  | <u>Y</u>         |
| 1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process? | . Group assignment was concealed before randomization from participants and study coordinators who enrolled them.<br>.Baseline characteristics of study groups are shown in Table 1. | <u>N</u>         |
| Risk-of-bias judgement   |  | LOW              |

### Domain 2: Risk of bias due to deviations from the intended interventions (effect of assignment to intervention)

| Signalling questions   | Description   | Response options |
|--|---|------------------|
| 2.1. Were participants aware of their assigned intervention during the trial?  | None (participants) indicated that they have guessed the actual study aims.   | <u>PN</u>        |
| 2.2. Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?                    | Study coordinators guessed that 52%, 51%, 41%, and 44% of participants who received, caffeine described as caffeine, caffeine described as placebo, placebo described as placebo, and placebo described as caffeine, respectively, received caffeine; indicating the success of blinding. | <u>PN</u>        |
| 2.3. If <u>Y/PY/NI</u> to 2.1 or 2.2: Were there deviations from the intended intervention that arose because of the experimental context? |   | NA               |
| 2.4. If <u>Y/PY</u> to 2.3: Were these deviations from intended intervention balanced between groups?                                      |   | NA               |

|   |           |
|---|-----------|
| <b>2.5 If N/PN/NI to 2.4: Were these deviations likely to have affected the outcome?</b>  | NA        |
| <b>2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?</b>   | <u>PY</u> |
| <b>2.7 If N/PN/NI to 2.6: Was there potential for a substantial impact (on the result) of the failure to analyse participants in the group to which they were randomized?</b> | NA        |
| <b>Risk-of-bias judgement</b>   | Low       |

Domain 2: Risk of bias due to deviations from the intended interventions (effect of adhering to intervention)

| Signalling questions   | Description  | Response options |
|--|--|------------------|
| <b>2.1. Were participants aware of their assigned intervention during the trial?</b>   | None (participants) indicated that they have guessed the actual study aims.<br>Study coordinators guessed that 52%, 51%, 41%, and 44% of participants who received, caffeine described as caffeine, caffeine described as placebo, placebo described as placebo, and placebo described as caffeine, respectively, received caffeine; indicating the success of blinding. | <u>N</u>         |
| <b>2.2. Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?</b>                   |  | <u>N</u>         |
| <b>2.3. If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2: Were important co-interventions balanced across intervention groups?</b>                                       |  | NA               |
| <b>2.4. Could failures in implementing the intervention have affected the outcome?</b>   |  | <u>PN</u>        |
| <b>2.5. Did study participants adhere to the assigned intervention regimen?</b>  |  | <u>PY</u>        |
| <b>2.6. If N/PN/NI to 2.3 or 2.5 or Y/PY/NI to 2.4: Was an appropriate analysis used to estimate the effect of adhering to the intervention?</b> |  | NA               |
| <b>Risk-of-bias judgement</b>  |  | Low              |

Domain 3: Missing outcome data

| Signalling questions   | Description  | Response options |
|--|--|------------------|
| <b>3.1</b> Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized?                     | 180 were equally randomized to caffeine or placebo cross-over arms. We excluded from analysis participants who later withdrew from the study (3 randomized to placebo, 2 to caffeine) or did not adequately abstain from caffeine (baseline caffeine levels in the study periods differed by $\geq 1$ $\mu\text{g/ml}$ (2 randomized to placebo and 5 to caffeine). A flow chart is presented in Figure 2. | <u>Y</u>         |
| <b>3.2</b> <u>If N/PN/NI to 3.1</u> : Is there evidence that result was not biased by missing outcome data?          |  | NA               |
| <b>3.3</b> <u>If N/PN to 3.2</u> : Could missingness in the outcome depend on its true value?                        |  | NA               |
| <b>3.4</b> <u>If Y/PY/NI to 3.3</u> : Do the proportions of missing outcome data differ between intervention groups? |  | NA               |
| <b>3.5</b> <u>If Y/PY/NI to 3.3</u> : Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?       |  | NA               |
| <b>Risk-of-bias judgement</b>  |  | Low              |

Domain 4: Risk of bias in measurement of the outcome

| Signalling questions  | Description | Response options |
|---|-------------|------------------|
| <b>4.1</b> Was the method of measuring the outcome inappropriate?   |             | <u>PN</u>        |
| <b>4.2</b> Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups ?                                |             | <u>N</u>         |
| <b>4.3</b> <u>If N/PN/NI to 4.1 and 4.2</u> : Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants ?         |             | <u>N</u>         |
| <b>4.4</b> <u>If Y/PY/NI to 4.3</u> : Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?       |             | NA               |
| <b>4.5</b> <u>If Y/PY/NI to 4.4</u> : Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received? |             | NA               |
| <b>Risk-of-bias judgement</b>   |             | Low              |

Domain 5: Risk of bias in selection of the reported result

| Signalling questions   | Description  | Response options |
|--|--|------------------|
| <b>5.1 Was the trial analysed in accordance with a pre-specified plan that was finalized before unblinded outcome data were available for analysis ?</b> | Trial Registration: ClinicalTrials.gov identification number - NCT00426010.<br>.There were no changes to study outcomes after study commencement.  | <b>Y</b>         |
| <b>Is the numerical result being assessed likely to have been selected, on the basis of the results, from...</b>   |  |                  |
| <b>5.2. ... multiple outcome measurements (e.g. scales, definitions, time points) within the outcome domain?</b>   | Mesure de l'énergie, la fatigue, les nausées et la TAS et conclusion seulement sur les résultats de l'énergie et de la fatigue , alors même qu'aucun test n'indique que la différence soit significative | <b>Y</b>         |
| <b>5.3 ... multiple analyses of the data?</b>  |  | <b>PN</b>        |
| <b>Risk-of-bias judgement</b>  |  | <b>High</b>      |

Overall risk of bias

|                               |             |
|-------------------------------|-------------|
| <b>Risk-of-bias judgement</b> | <b>High</b> |
|-------------------------------|-------------|

## ANNEXE 4 : Méta-analyse statistique de l'interaction

| Etudes                    |  |   |                  |                  | Dif. Moyenne et IC à 95% | Taille de l'effet |
|---------------------------|--|---|------------------|------------------|--------------------------|-------------------|
| Kam-Hansen et al. ( 2014) | <b>% diminution douleurs</b>   | +   | +/-              | -                |                          |                   |
|                           | T  | 49,5  | 57,2             | 36,1             | 47,6 (41,5-53)           | 16,56             |
|                           | P  | 24,6  | 23               | 14,5(0,9-31,9)   | 20,7(14,3-26,7)          | 6,68              |
|                           |  | 39,5 (31,7-46,5)                              | 40,1 (32,1 - 47) | 26,1 (18,2-33,2) |                          |                   |
| Walach et al. (2009 )     | Moyenne et SD pour chaque groupe mais impossible de calculer le nouvel écart type (table 3)<br>Taille d'effet également disponible pour la TAD mais pas pour les autres paramètres | <b>TAS</b>                                    | +                | -                |                          |                   |
|                           |  | T   | ?                | ?                |                          |                   |
|                           |  | P   | ?                | ?                |                          |                   |
|                           |  | Taille de effet                               | 1,27             | 1,43             |                          |                   |
| Hammami et al. ( 2016)    | <b>Somnolence en mm*h</b>  | +   | -                | Dif. moyenne     | Ecart type ( ¼ IC)       | Taille de l'effet |
|                           | T  | A   | B                | 75,9(50,8-101)   | 12,55                    | 6,05              |
|                           | P  | C   | D                | 40,8(24,9-56,7)  | 7,95                     | 5,13              |
|                           |  |   |                  |                  |                          |                   |
|                           | <b>Sècheresse buccale en mm*h</b>  | +   | -                | Dif. moyenne     | Ecart type ( ¼ IC)       | Taille de l'effet |
|                           | T  | ?   | ?                | 49,1(33,3-64,8)  | 7,89                     | 6,22              |
|                           | P  | ?   | ?                | 25,3(10,5-40)    | 7,34                     | 3,45              |
| De craen et al. ( 2001)   | Différence des sommes et pas différence des moyennes.  | <b>Somme des douleurs cumulées à 1h ( cm)</b> | +                | -                | Somme des T+/T- et P+/P- | Dif. somme        |
|                           |  | T   | 1,4              | 1,4              | 1,4                      | 0,5 (-0.3 à 1,4)  |
|                           |  | P   | 0,8              | 0,9              | 0,9                      |                   |
|                           |  | Somme T+/P+ et T-/P-                          | 1,1              | 1,2              |                          |                   |
|                           |  | Dif. somme                                    | -0.1 (-1 à 0,8)  |                  |                          |                   |

|                        |  |      |      |                 |                     |                   |
|------------------------|--|------|------|-----------------|---------------------|-------------------|
| Hammami et al. (2010)  |  |      |      | Dif. Moyenne    | Ecart type (= ¼ IC) | Taille de l'effet |
|                        | <b>Energie</b>   | +    | -    |                 |                     |                   |
|                        | T  | ?    | ?    | 8,4             | 6,3                 | 1,33              |
|                        | P  | ?    | ?    | 16,6            | 6,225               | 2,67              |
|                        | Dif . Moyenne  | ?    | 20,8 |                 |                     |                   |
|                        | Ecart type   | ?    | 17   |                 |                     |                   |
|                        | Taille de l'effet  | ?    | 1,22 |                 |                     |                   |
|                        |  |      |      | Dif. moyenne    | Ecart type (= ¼ IC) | Taille de l'effet |
|                        | <b>Fatigue</b>   | +    | -    |                 |                     |                   |
|                        | T  | ?    | ?    | 0,69            | 0.12                | 5,75              |
|                        | P  | ?    | ?    | 0,58            | 0,235               | 2,47              |
|                        | Moyenne  | ?    | 0,49 |                 |                     |                   |
|                        | Ecart type   | ?    | 0    |                 |                     |                   |
|                        | Taille de l'effet  | 1,61 |      |                 |                     |                   |
| Flaten et al. (2011)   | Analyse de variance pour prouver si interaction significative, moyenne et SEM pour chaque groupe impossible de calculer nouvel écart type (table 1 à 5 ) |      |      |                 |                     |                   |
| Mitchell et al. (1996) | Analyse de variance pour prouver si interaction significative mais pas d'autres données disponibles  |      |      |                 |                     |                   |
| Alasken et al. (2015)  | Analyse de variance pour prouver si interaction significative, Moyenne et SD pour chaque groupe mais impossible de calculer nouvel écart type            |      |      |                 |                     |                   |
| Lund et al. (2014)     | <b>Aire sous la courbe d'intensité douloureuse mm<sup>2</sup></b>  | +    | -    | Dif. moyenne    | Ecart type          | Taille de l'effet |
|                        | T  |      |      | 801 (134-1469)  | 333,75              | 2,40              |
|                        | P  |      |      | 1626 (958-2293) | 333,75              | 4,87              |
| Butcher et al. (2012)  | Analyse de variance pour prouver si interaction significative mais pas d'autres données disponibles  |      |      |                 |                     |                   |
| Berna et al. (2017)    | ANOVA ET ANCOVA pour prouver si interaction significative mais pas d'autres données disponibles  |      |      |                 |                     |                   |
| Flaten et al. (1999)   | Analyse de variance pour prouver si interaction significative mais pas d'autres données disponibles  |      |      |                 |                     |                   |

|                           |   |                         |           |           |                |            |                |
|---------------------------|---|-------------------------|-----------|-----------|----------------|------------|----------------|
| Flaten et al. (2004)      | Analyse de variance pour prouver si interaction significative mais pas d'autres données disponibles   |                         |           |           |                |            |                |
| Brandwhaite et al. (1981) | Transformation des données brutes de la douleur pour l'analyse auquel nous n'avons pas accès pour recalculer le nouvel écart type (soulagement moyen de la douleur pour chaque sujet puis moyenne de soulagement) |                         |           |           |                |            |                |
| Atlas et al. (2012)       | Evaluation de l'interaction avec un test paramétrique de régression. Seulement moyenne disponible pour chaque groupe sans SE ou SD  |                         |           |           |                |            |                |
| Kirsch et al. (1993)      | Seulement moyenne et écart type disponible pour chaque groupe donc impossible de calculer un nouvel écart type (table 1)  |                         |           |           |                |            |                |
| Schenk et al. (2013)      | Analyse de variance pour montrer interaction  | <b>Douleurs sur EVA</b> | +         | -         | Moyenne + SE ? | Ecart type | Taille d'effet |
|                           |   | T                       | 4,1(2,7)  | 5 (2,9)   | 4,5 (2,8)      | 16,33      | 0,28           |
|                           |   | P                       | 6,6 (2,3) | 6,4 (2,3) | 6,5 (2,3)      | 37,9       | 0.17           |
|                           |   | Moyenne + SE ?          | 5,3 (2,8) | 5,7 (2,7) |                |            |                |
| Faasse et al. (2016)      | Modèle d'effet linéaire puis comparaison avec une correction de bonferroni. Moyenne et SE pour chaque groupe donc impossible de calculer le nouvel écart type (partie résultats).                                 |                         |           |           |                |            |                |
| Wise et al. (2009),       | Moyennes avec intervalle de confiance (et donc écart type pour chaque groupe) mais impossible de calculer le nouvel écart type. (table 4)   |                         |           |           |                |            |                |
| Kemeny et al. (2007)      | Analyse de variance pour rechercher une interaction mais aucunes données chiffrées disponibles, rapporte seulement que l'interaction n'est pas significative  |                         |           |           |                |            |                |
| Rose et Al. (2010)        | Moyenne et SE pour chaque groupe donc impossible de calculer le nouvel écart type (table 4)   |                         |           |           |                |            |                |

|                         |  |  |      |      |              |            |                   |
|-------------------------|--|--|------|------|--------------|------------|-------------------|
| Levine et al.(1994)     | Analyse de variance pour rechercher une interaction mais aucunes données chiffrées disponibles, rapporte seulement que l'interaction est significative |  |      |      |              |            |                   |
| Uhlenhuth et al.(1966)  | Moyenne pour chaque groupe sans SD ni SE ( table 7 page 19) et analyse de variance ( table 9 p20)  |  |      |      |              |            |                   |
| Ross et al (1962)       | Moyenne pour chaque groupe sans SD ni SE et analyse de variance non disponible   |  |      |      |              |            |                   |
| Uhlenhuth et al. (1959) |  | <b>Amélioration symptômes (oui/non) en %</b> | +    | -    | Dif. Moyenne | Ecart type | Taille de l'effet |
|                         | T  | 0,79   | 0,63 | 0,71 | 0,64         | 1,11       |                   |
|                         | P  | 0,65   | 0,62 | 0,63 | 0,48         | 1,31       |                   |



## BIBLIOGRAPHIE

1. **Beecher HK** **The powerful placebo.** *J Am Med Assoc.* 24 déc 1955;159(17):1602-6.
2. **De Craen AJ, Kaptchuk TJ, Tijssen JG, Kleijnen J.** **Placebos and placebo effects in medicine: historical overview.** *J R Soc Med.* oct 1999;92(10):511-5.
3. **Finniss, Damien G, Ted J Kaptchuk, Franklin Miller, et Fabrizio Benedetti.** « **Placebo Effects: Biological, Clinical and Ethical Advances** ». *Lancet* 375, no 9715 (20 février 2010).
4. **Boussageon R, Gueyffier F, Bejan-Angoulvant T, Felden-Dominiak G.** **[Critical of the additive model of the randomized controlled trial].** *Therapie.* févr 2008;63(1):29-35.
5. **Modell W, Garrett M.** **Interactions between pharmacodynamic and placebo effects in drug evaluations in man.** *Nature.* 20 févr 1960;185(4712):538-9.
6. **Enck P, Bingel U, Schedlowski M, Rief W.** **The placebo response in medicine: minimize, maximize or personalize?** *Nat Rev Drug Discov.* mars 2013;12(3):191-204. .
7. **Bergmann JF, Chassany O, Gandiol J, Deblois P, Kanis JA, Segrestaa JM, et al.** **A randomised clinical trial of the effect of informed consent on the analgesic activity of placebo and naproxen in cancer pain.** *Clin Trials Metaanal.* avr 1994;29(1):41-7.
8. **Aslaksen PM, Zwarg ML, Eilertsen H-IH, Gorecka MM, Bjørkedal E.** **Opposite effects of the same drug: reversal of topical analgesia by nocebo information.** *Pain.* janv 2015;156(1):39-46.
9. **Boehm K, Berger B, Weger U, Heusser P.** **Does the model of additive effect in placebo research still hold true? A narrative review.** *JRSM Open.* mars 2017;8(3):20.
10. **Kube T, Rief W.** **Are placebo and drug-specific effects additive? Questioning basic assumptions of double-blinded randomized clinical trials and presenting novel study designs.** *Drug Discov Today.* 2017;22(4):729-35.
11. **Colagiuri B.** **Participant expectancies in double-blind randomized placebo-controlled trials: potential limitations to trial validity.** *Clin Trials.* juin 2010;7(3):246-55.
12. **Kirsch I.** **Are drug and placebo effects in depression additive?** *Biol Psychiatry.* 15 avr 2000;47(8):733-5.
13. **Uhlenhuth EH, Canter A, Neustadt JO, Payson HE.** **The symptomatic relief of anxiety with meprobamate, phenobarbital and placebo.** *Am J Psychiatry.* avr 1959;115(10):905-10.
14. **Kleijnen, J., A. J. de Craen, J. van Everdingen, et L. Krol.** **Placebo Effect in Double-Blind Clinical Trials: A Review of Interactions with Medications.** *Lancet (London, England)* 344, no 8933 (12 novembre 1994): 1347-49.
15. **De Craen AJ, Lampe-Schoenmaeckers AJ, Kraal JW, Tijssen JG, Kleijnen J.** **Impact of experimentally-induced expectancy on the analgesic efficacy of tramadol in chronic pain patients: a 2 x 2 factorial, randomized, placebo-controlled, double-blind trial.** *J Pain Symptom Manage.* mars 2001;21(3):210-7.
16. **Enck P, Klosterhalfen S, Zipfel S.** **Novel study designs to investigate the placebo response.** *BMC Med Res Methodol.* 10 juin 2011;11:90.
17. **Kaptchuk TJ, Goldman P, Stone DA, Stason WB.** **Do medical devices have enhanced placebo effects?** *J Clin Epidemiol.* août 2000;53(8):786-92.

18. **Tallarida RJ. Drug synergism: its detection and applications.** *J Pharmacol Exp Ther.* sept 2001;298(3):865-72.
19. **Kam-Hansen S, Jakubowski M, Kelley JM, Kirsch I, Hoaglin DC, Kaptchuk TJ, et al. Altered placebo and drug labeling changes the outcome of episodic migraine attacks.** *Sci Transl Med.* 8 janv 2014;6(218):218ra5.
20. **Walach H, Schneider R. Does the presence of a pharmacological substance alter the placebo effect?-- results of two experimental studies using the placebo-caffeine paradigm.** *Hum Psychopharmacol.* oct 2009;24(7):549-58.
21. **Hammami MM, Hammami S, Al-Swayeh R, Al-Gaai E, Farah FA, De Padua SJS. Drug\*placebo interaction effect may bias clinical trials interpretation: hybrid balanced placebo and randomized placebo-controlled design.** *BMC Med Res Methodol.* 29 2016;16(1):166.
22. **Hammami MM, Al-Gaai EA, Alvi S, Hammami MB. Interaction between drug and placebo effects: a cross-over balanced placebo design trial.** *Trials.* 19 nov 2010;11:110.
23. **Bjørkedal E, Flaten MA. Interaction between expectancies and drug effects: an experimental investigation of placebo analgesia with caffeine as an active placebo.** *Psychopharmacology (Berl).* juin 2011;215(3):537-48.
24. **Mitchell SH, Laurent CL, de Wit H. Interaction of expectancy and the pharmacological effects of d-amphetamine: subjective effects and self-administration.** *Psychopharmacology (Berl).* juin 1996;125(4):371-8.
25. **Lund K, Vase L, Petersen GL, Jensen TS, Finnerup NB. Randomised controlled trials may underestimate drug effects: balanced placebo trial design.** *PLoS ONE.* 2014;9(1):e84104.
26. **Butcher BE, Carmody JJ. Sex differences in analgesic response to ibuprofen are influenced by expectancy: a randomized, crossover, balanced placebo-designed study.** *Eur J Pain.* août 2012;16(7):1005-13.
27. **Berna C, Kirsch I, Zion SR, Lee YC, Jensen KB, Sadler P, et al. Side effects can enhance treatment response through expectancy effects: an experimental analgesic randomized controlled trial.** *Pain.* 2017;158(6):1014-20.
28. **Flaten MA, Simonsen T, Olsen H. Drug-related information generates placebo and nocebo responses that modify the drug response.** *Psychosom Med.* avr 1999;61(2):250-5.
29. **Flaten MA, Simonsen T, Zahlens K, Aamo T, Sager G, Olsen H. Stimulant and relaxant drugs combined with stimulant and relaxant information: a study of active placebo.** *Psychopharmacology (Berl).* nov 2004;176(3-4):426-34.
30. **Branthwaite A, Cooper P. Analgesic effects of branding in treatment of headaches.** *Br Med J (Clin Res Ed).* 16 mai 1981;282(6276):1576-8. .
31. **Atlas LY, Whittington RA, Lindquist MA, Wielgosz J, Sonty N, Wager TD. Dissociable influences of opiates and expectations on pain.** *J Neurosci.* 6 juin 2012;32(23):8053-64.
32. **Kirsch I, Rosadino MJ. Do double-blind studies with informed consent yield externally valid results? An empirical test.** *Psychopharmacology (Berl).* 1993;110(4):437-42.
33. **Penick SB, Fisher S. DRUG-SET INTERACTION: PSYCHOLOGICAL AND PHYSIOLOGICAL EFFECTS OF EPINEPHRINE UNDER DIFFERENTIAL EXPECTATIONS.** *Psychosom Med.* avr 1965;27:177-82.
34. **Schenk LA, Sprenger C, Geuter S, Büchel C. Expectation requires treatment to boost pain relief: an fMRI study.** *Pain.* janv 2014;155(1):150-7.

35. **Faasse K, Martin LR, Grey A, Gamble G, Petrie KJ. Impact of brand or generic labeling on medication effectiveness and side effects . Health Psychol. févr 2016;35(2):187-90.**
36. **Wise RA, Bartlett SJ, Brown ED, Castro M, Cohen R, Holbrook JT, et al. Randomized trial of the effect of drug presentation on asthma outcomes: the American Lung Association Asthma Clinical Research Centers. J Allergy Clin Immunol. sept 2009;124(3):436.**
37. **Kemeny ME, Rosenwasser LJ, Panettieri RA, Rose RM, Berg-Smith SM, Kline JN. Placebo response in asthma: a robust and objective phenomenon. J Allergy Clin Immunol. juin 2007;119(6):1375-81.**
38. **Rose DA, Kahan TL. Melatonin and sleep qualities in healthy adults: pharmacological and expectancy effects. J Gen Psychol. oct 2001;128(4):401-21.**
39. **Sherman Ross, Arnold D. Krugman, Samuel B. Lyerly, And Dean J. Clyde. Drugs and Placebos: A Model Design. Psychological report, 1962, 10, 383-392.**
40. **Levine JD, Gordon NC. Influence of the method of drug administration on analgesic response. Nature. 20 janv 1984;312(5996):755-6.**
41. **E.H. Uhlenhuth, Karl Rickels, Seymour Fisher et al. Drug, Doctor's verbal attitude and clinic settings in the symptomatic response to pharmacotherapy. Psychopharmacologia (Berl.) 9, 392-418 (1966).**
42. **Mathews A, Whitehead A, Kellett J. Psychological and hormonal factors in the treatment of female sexual dysfunction. Psychol Med. févr 1983;13(1):83-92.**
43. **van der Molen GM, van den Hout MA. Expectancy effects on respiration during lactate infusion. Psychosom Med. août 1988;50(4):439-43.**
44. **Lyerly SB, Ross S, Krugman AD, Clyde DJ. DRUGS AND PLACEBOS: THE EFFECTS OF INSTRUCTIONS UPON PERFORMANCE AND MOOD UNDER AMPHETAMINE SULPHATE AND CHLORAL HYDRATE. J Abnorm Psychol. mars 1964;68:321-7.**
45. **Enck P1, Klosterhalfen S, Weimer K, Horing B, Zipfel S. The placebo response in clinical trials: more questions than answers. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci. 2011 Jun 27;366(1572):1889-95.**
46. **Boussageon R, Gueyffier F, Moreau A, Boussageon V. The difficulty of measurement of placebo effect. Therapie. juin 2006;61(3):185-90.**
47. **Hróbjartsson A, Gøtzsche PC. Is the placebo powerless? Update of a systematic review with 52 new randomized trials comparing placebo with no treatment. J Intern Med. août 2004;256(2):91-100.**
48. **Coleshill MJ, Sharpe L, Colloca L, Zachariae R, Colagiuri B. Placebo and Active Treatment Additivity in Placebo Analgesia: Research to Date and Future Directions. Int Rev Neurobiol. 2018;139:407-441.**
49. **Kirsch I, Moore TJ, Scoboria A, Nicholls SS. The emperor's new drugs: An analysis of antidepressant medication data submitted to the U.S. Food and Drug Administration. Prevention & Treatment. 2002;5(1)article ID23.**
50. **Bingel U, Wanigasekera V, Wiech K, Ni Mhuircheartaigh R, Lee MC, Ploner M, et al. The effect of treatment expectation on drug efficacy: imaging the analgesic benefit of the opioid remifentanyl. Sci Transl Med. 16 févr 2011;3(70):70ra14.**
51. **Amanzio M, Pollo A, Maggi G, Benedetti F Response variability to analgesics: a role for non-specific activation of endogenous opioids. (2001) Pain 90:205–215.**

52. **Johansen O, Brox J, Flaten MA Placebo and nocebo responses, cortisol, and circulating beta-endorphin.** (2003) *PsychosomMed* 65:786–790.
53. **Evers AWM, Colloca L, Blease C, Annoni M, Atlas LY, Benedetti F, et al. Implications of Placebo and Nocebo Effects for Clinical Practice: Expert Consensus.** *Psychother Psychosom.* août 2018.
54. **Boussageon Remy, l'efficacité thérapeutique. objectivité curative et effet placebo.** thèse de philosophie, sous la direction du professeur Parrochia Daniel, Lyon 3, 21 octobre 2010.
55. **Rutherford BR, Tandler J, Brown PJ, Sneed JR, Roose SP. Clinic visits in late-life depression trials: effects on signal detection and therapeutic outcome.** *Am J Geriatr Psychiatry.* déc 2014;22(12):1452-61.

---

## Baron Raphaël : Etude de l'interaction entre l'effet placebo et l'effet spécifique des médicaments

---

### RESUME :

Dans les essais contrôlés randomisés (ECR) l'effet thérapeutique total d'un traitement est défini comme étant la somme de son activité spécifique et de son effet placebo. Ces deux effets étant supposés distincts et n'interagissant pas entre eux. Cette hypothèse d'additivité a été remise en cause par *Kleijnen et al.* en 1994. L'objectif de notre travail était de mettre à jour cette revue systématique de la littérature afin d'apporter des preuves en faveur d'un modèle dans lequel l'effet d'un traitement peut être modifié par l'effet placebo.

Les bases de données *Medline* et *Psycinfo* ont été interrogées à la recherche d'études comparant l'activité d'un traitement contre un placebo dans deux situations différentes seulement par l'intensité de l'effet placebo (Schéma en *balanced placebo design*). La bibliographie des études incluses ainsi que les publications des auteurs travaillant sur ce sujet ont été analysées de façon systématique à la recherche d'autres essais éligibles.

Parmi les trente études incluses, seulement quatre donnaient des arguments pour un modèle additif (absence d'interaction). Seize autres études mettaient en évidence une interaction dont six pour un modèle sous additif (interaction négative) et sept pour un modèle super additif (interaction positive). Les faiblesses méthodologiques des dix autres études ne permettaient de répondre à la question posée.

Bien que l'impossibilité de réaliser une méta analyse statistique de cette interaction nous empêchent d'exclure une fluctuation statistique expliquant la présence de modèle sous additif, additif simple et super additif, ces résultats donnent suffisamment d'arguments pour remettre en question le modèle additif. L'efficacité d'un traitement ne peut donc être dissociée du contexte dans lequel il est donné. Par ailleurs, la présence d'une interaction remet en cause la validité externe des ECR. A la vue de ces considérations, il semble indispensable d'effectuer une étude de bonne qualité méthodologique, en situation clinique, afin d'apporter des preuves plus solides à ce modèle interactif.

---

**MOTS CLES :** Modèle additif, Modèle interactif, Balanced placebo design, effet placebo, effet spécifique.

---

### JURY

Président : Monsieur le Professeur Gueyffier François  
Membres : Monsieur le Professeur Bousageon Remy  
Monsieur le Professeur Moreau Alain  
Monsieur le Docteur Maire Pascal

---

**DATE DE SOUTENANCE :** le 17 Octobre 2019

---

**ADRESSE POSTALE DE L'AUTEUR :** Mr Baron Raphaël, 2 Impasse d'Aubert, 07300 St jean de Muzols

**EMAIL :** rb.raphaelbaron@gmail.com